

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

Estudio experimental de los antihistamínicos H1 y H2 en el miocardio de rata y cobayo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

José Manzanero Yllana

DIRECTOR:

Juan Luis Tamargo

Madrid, 2015

TP
1980
122

José Manzanero Yllana



x-58-1174-2-2

ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LOS ANTIHISTAMINICOS

H₁ Y H₂ EN EL MIOCARDIO DE RATA Y COBAYO

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1980



BIBLIOTECA

© José Manzanero Yllana

Edita e imprime la Editorial de la Universidad

Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía

Noviciado, 3 Madrid-8

Madrid, 1980

Xerox 9200 XB 480

Depósito Legal: M-35409-1980

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FACULTAD DE MEDICINA

"ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LOS ANTIHISTAMINICOS H_1 Y H_2 EN EL
MIOCARDIO DE RATA Y COBAYO"

Autor: Jose MANZANERO YLLANA

Director: Prof. Dr. D. Juan TAMARGO MENENDEZ

DPTO. COORDINADO DE FARMACOLOGIA
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS
—
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DTOR.: PROF. P. D. GARCIA DE JALON

FACULTAD DE MEDICINA
PABELLON 3
CIUDAD UNIVERSITARIA
MADRID-3
TELEFOS. 243 79 85 - 449 34 33

JUAN TAMARGO MENENDEZ, PROFESOR AGREGADO NUMERARIO DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA:

Que el trabajo experimental titulado: "ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LOS ANTIHISTAMINICOS H_1 Y H_2 EN EL MIOCARDIO DE RATA Y COBAYO", ha sido realizado por Don Jose Manzanero Yllana, bajo mi dirección y tutela, reuniendo todas las condiciones necesarias para que con él pueda aspirar a la obtención del grado de Doctor en Medicina.

Madrid, 12 de Septiembre de 1979

EL DIRECTOR



[Handwritten signature]

III

A mis padres.

A mi esposa.

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Juan Tamargo, Director de esta Tesis, por su dirección, su acertada intuición de ciertas acciones de los anti-histamínicos sobre miocardio, así como sus conocimientos en farmacología cardiovascular, sin los cuales no hubiera sido posible la redacción en profundidad, tal cual esta hoy día la problemática del trabajo aquí realizado.

Al Dr. Garcia de Jalón, Director del Departamento Coordinado de Farmacología, de la Universidad Complutense de Madrid, por brindarme su laboratorio y el material que ha sido preciso para su realización.

A la Dra. Lastra Santos, por sus valiosos consejos. A los Dres. Lorenzo y Moreno por sus aportaciones bibliográficas.

A los Dres. Beneit, Hidalgo, Alsasua, Martín, Aleixandre y Barrigón, por los ánimos dados en los largos días de su realización.

V

A Isabel, quien me ayudó también en innumerables ocasiones.

A Manolo por su valiosa ayuda técnica.

A Maria Elena por su dedicación y excelente redacción.

A todos mi más profundo agradecimiento.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
I. RECEPTORES	4
II. ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LA HISTAMINA SOBRE EL APARATO CIRCULATORIO	9
III. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS ANTIHISTAMINICOS	18
IV. ANTIHISTAMINICOS: GENERALIDADES	22
V. ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS ANTIHISTAMINICOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR	27
VI. EFECTOS ANTIARRITMICOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS	38
MATERIAL Y METODOS	
1. Experimentos "in vitro"	45
2. Experimentos "in vivo"	51
Compuestos químicos utilizados	55
Análisis estadístico	58

RESULTADOS

a) Experimentos "in vitro" 59

b) Experimentos "in vivo" 87

DISCUSION113

CONCLUSIONES130

BIBLIOGRAFIA134

INTRODUCCION

La utilización clínica de los antihistamínicos H_1 en diversos procesos (asma, prurito, alergias, arritmias cardíacas) es bien conocida desde los estudios iniciados en 1937 por BOVET y STAUB. Recientemente se han sintetizado nuevos agentes capaces de bloquear selectivamente los receptores H_2 , antihistamínicos H_2 (BLACK y cols. 1972). Estos han encontrado una amplia utilización en terapéutica a partir del descubrimiento de su capacidad para bloquear la secreción de jugo gástrico, lo que les coloca como los fármacos de elección (ó al menos de moda) en el tratamiento de los procesos irritativos o ulcerosos del tracto gastrointestinal. Puesto que también se ha descrito la existencia de receptores H_1 y H_2 en el miocardio nos pareció de interés comparar la acción de varios antihistamínicos H_1 y H_2 en preparaciones cardíacas aisladas de cobayo (especie animal que presenta una gran sensibilidad a las acciones de la histamina y sobre diversos modelos experimentales de producción de arritmias. Este estudio, objeto de la presente tesis, nos permitiría a priori, dilucidar los receptores involucrados en las respuestas cronotrópicas e inotró

picas cardíacas, así como comparar la posible utilidad antiaritmica de ambos grupos de fármacos. Puesto que solo disponíamos de un antihistamínico H_2 , la cimetidina, esta ha sido comparada con cuatro antihistamínicos H_1 pertenecientes a otros tantos grupos químicos (Tabla 1): la difenhidramina (Etanolamina), antazolina (Etileno-diamina), d-clorfeniramina (Alquilamina) y meclastina (Miscelaneo).

I. RECEPTORES

La mayoría de los fármacos interactúan con la materia viva de forma específica, siendo preciso para explicar su mecanismo de acción, recurrir al concepto de receptor. Este podría definirse como aquella parte del sistema biológico con la cual entra en contacto el fármaco para producir un efecto característico.

El concepto de receptor fue propuesto inicialmente por LANGLEY (1878), quien estudiando la interacción entre acetilcolina y pilorcarpina concluyó: "hay alguna sustancia receptora con la que muchos fármacos son capaces de formar complejos".

Para EHRLICH (1918), los receptores eran grupos de macromoléculas protoplasmáticas y señaló que los fármacos no actuarían a menos que se unieran a dichas macromoléculas "corpora non agunt nixi fixata". Tal sugerencia tenía como base sus estudios con agentes quimioterápicos.

Aunque todavía desconocemos la naturaleza y la estructura química de la mayoría de los receptores biológicos, si sabemos en cambio, que tienen distribución universal y una gran especificidad para unirse al fármaco, por poseer grupos químicos

activos (LEWIS, 1965). Por su gran selectividad el receptor permite que algunos fármacos tiendan a concentrarse en unas estructuras y no en otras. Dicha selectividad se puede ver con concentraciones tan débiles como 10^{-15} M de acetilcolina, por ejemplo, en placa motora, produciendo un potencial de acción.

Para que el fármaco produzca un efecto es preciso reunir dos características fundamentales: a) Afinidad. Es la capacidad que un fármaco posee para unirse al receptor específico y formar el complejo farmaco-receptor. b) Actividad intrínseca (ARIENS, 1964) o eficacia (STEPHENSON, 1956). Es la capacidad que poseen los fármacos una vez unidos al receptor para producir un estímulo y desencadenar una respuesta o efecto farmacológico. Los fármacos que presentan ambas características se les denominan agonistas. Si los fármacos poseen afinidad por el receptor, y carecen de actividad intrínseca se denominan antagonistas. Los fármacos antagonistas disminuyen o abolen, dependiendo de la dosis, el efecto del fármaco agonista por impedir la formación del complejo farmaco-receptor o bien las reacciones subsiguientes a la formación de dicho complejo (SANCHEZ, 1976). Algunos fármacos poseen afinidad por el receptor, pero presentan escasa actividad intrínseca, comportándose a la vez como agonista y antagonista

por lo que se denominan fármacos de acción dual o agonistas parciales.

Los tipos de antagonismo son fundamentalmente tres: antagonismo farmacológico, fisiológico y químico.

En el antagonismo farmacológico, la identificación de los receptores se basa en el estudio de la respuesta a los fármacos agonistas y en la posibilidad de un bloqueo específico por fármacos antagonistas. Se distinguen dos clases de antagonismo farmacológico: competitivo y no competitivo.

En el antagonismo competitivo, como su nombre indica, el agonista y el antagonista compiten por un mismo receptor, de tal modo que el efecto final es el resultado de la concentración de cada uno de ellos. La disminución de la respuesta al fármaco agonista en presencia del antagonista puede ser revertida, aumentando la dosis del agonista; por tanto, las curvas dosis-respuesta del agonista se desplazarán paralelamente hacia la derecha y la cuantía de este desplazamiento dependerá de la dosis del fármaco antagonista. En todo caso, es posible obtener el efecto máximo con tal que se incrementen suficientemente las dosis del agonista.

En el antagonismo no competitivo, el antagonista no actúa directamente sobre el receptor mismo, sino en una zona muy

próxima a él y necesaria para que el agonista pueda producir su efecto. En este tipo de antagonismo no se puede revertir el efecto del antagonista aumentando la concentración del agonista; por ello, el antagonista no competitivo produce una disminución progresiva del efecto máximo a medida que se aumenta la dosis.

El antagonismo fisiológico, aparece con fármacos que poseen acciones farmacológicas opuestas, actuando sobre distintos receptores y también por diferentes mecanismos. Así, a nivel vascular la acetilcolina disminuye la presión arterial y la nora-drenalina la aumenta, actuando sobre diferentes receptores. En fibra lisa intestinal la adrenalina es relajante y la histamina o la acetilcolina producen contracción: Si se administran a la vez sus efectos no aparecen.

En el antagonismo químico los fármacos administrados reaccionan químicamente originando una atenuación o desaparición de los efectos farmacológicos o tóxicos. Esto sucede por ejemplo con los agentes quelantes; así, si se da BAL o EDTA se pueden unir al mercurio o al calcio protegiendo respectivamente contra este tipo de intoxicaciones, aunque puede ocurrir que el complejo químico resultante sea tóxico.

La importancia de los fármacos antagonistas es extra-

ordinaria tanto en el campo experimental como clínico, de ahí el gran interés por descubrir nuevos compuestos con acción más selectiva por los receptores.

La facilitación de la respuesta de un fármaco cuando se administra conjuntamente con otro u otros fármacos, se denomina sinergismo, el cual puede ser de dos tipos: a) de sumación, b) de potenciación, según que respectivamente los efectos resultantes equivalgan a la sumación de los efectos de cada uno de ellos o bien se aumenten estos por un efecto multiplicativo de la acción individual de cada uno de ellos.

II. ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LA HISTAMINA SOBRE EL APARATO CIRCULATORIO.

Poco despues de sintetizarse la histamina por WINDAUS y VOGT (1906) se demostró que esta sustancia estimulaba la musculatura lisa y producía vasoconstricción arterial en diferentes especies animales. Sin embargo, mientras que la histamina aumenta la presión arterial en el conejo, en otras especies animales la presión arterial disminuye; estas diferencias son debidas a que además de su acción vasconstrictora de los grandes vasos arteriales y venosos, la histamina también produce una potente acción vasodilatadora en capilares y venulas (DALE y LIDLAW, 1910) por lo que el balance entre ambos efectos antagonicos determinará el efecto total sobre la presión arterial.

Sobre las arteriolas también sus efectos dependen de la especie animal en la que se estudia (DALE y RICHARDS, 1918). En los roedores el efecto predominante es una fuerte constricción arteriolar; ligera vasoconstricción aparece en el gato y en el conejo, mientras que en el perro, mono y hombre aparece una clara dilatación arteriolar.

A nivel de los vasos venosos proximos al lecho capilar la histamina produce dilatación, aunque a nivel de los grandes troncos venosos predomina su acción vasoconstrictora (SHARPEY-SCHAFER, y GINSBURG, 1962). La histamina dilata directamente los capilares, este efecto fue atribuido inicialmente a la vasoconstricción venular que produce (HDDY, 1960), aunque estudios posteriores no parecen confirmar esta afirmación (DIANA y KAISER, 1970). La inyección intracutánea de 10 mcg. de histamina en el hombre produce la llamada "triple respuesta de Lewis" (LEWIS, 1924) caracterizada por enrojecimiento localizado, edema o papula y enrojecimiento difuso. Las dos primeras son debidas a la vasodilatación y al aumento de la permeabilidad capilar. En enrojecimiento difuso también tienen influencia mecanismos neurales, quizás reflejos asónicos, ya que se suprime si se secciona previamente los nervios sensitivos.

La administración intravenosa de 0.1 mg. de histamina en un individuo sano produce una caída brusca de la presión arterial, taquicardia, enrojecimiento facial, aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo y cefalea. Estos dos últimos efectos reflejan su potente acción vasodilatadora sobre los va-

sos cerebrales y meníngeos. En animales y tras la administración de dosis altas de histamina aparece una hipotensión brusca y prolongada con reducción del volumen minuto y del volumen circulante efectivo que puede incluso conducir a la aparición de un cuadro de shock (el shock histamínico). Aunque la inyección intravenosa produce una vasodilatación capilar generalizada, en el hombre la respuesta es mayor en la cara y parte superior del cuerpo. Además la histamina aumenta la permeabilidad capilar (EPPINGER, 1943) permitiendo el paso de líquidos y de proteínas plasmáticas al espacio extracelular y extravascular -plasmaféresis- con la consiguiente formación de edema (GADDUM, 1948; RBITE, 1972; SCHAYER y BAUDRY, 1972).

En el perro, la inyección intravenosa de histamina produce un incremento rápido de la presión en aurícula derecha arteria y venas pulmonares. En el hombre sin embargo aparece una disminución en la presión de la arteria pulmonar (STORSTEIN, 1959) y de la aurícula derecha. En gatos anestesiados con un lóbulo pulmonar perfundido por un flujo constante, pequeñas dosis de histamina (0,5-1 ug) producen vasodilatación; dosis mayores 5-10 ug vasoconstricción. Tras clorfeniramina (1-2 mg/kg) solo se obser-

va una vasodilatación que puede ser abolida o reducida por metiamida (39-54 mg/kg). La vasodilatación pulmonar no parece deberse a la liberación de adrenalina desde la glándula adrenal, puesto que aparece tanto en el pulmón aislado y perfundido como en gatos adrenelectomizados.

Sobre el corazón la histamina produce un aumento de la fuerza contractil (KENT y LISSAK, 1935; PENNA y col., 1959; MANNANIONI, 1960; TREDELENBURG, 1960; BARTLET, 1963), de la frecuencia cardíaca, del flujo coronario y del rendimiento cardíaco. Electrocardiográficamente los cambios que produce son mínimos (aplanamiento o inversión de T, alargamiento de los espacios PQ y QT). Dosis altas de histamina pueden disminuir la velocidad de conducción intracardíaca, la fuerza contractil y favorecer la aparición de extrasístoles y/o fibrilación ventricular (MANNANIONI, 1972).

Los estudios concernientes a la liberación de histamina por el corazón durante el shock (FEIGEN, 1960) han promovido la investigación de las acciones cardíacas de la histamina. Los efectos cardíacos de la histamina son directos y no mediados por la liberación de catecolaminas endógenas pues persis-

ten tras pretratamiento con reserpina y bloqueantes beta adrenérgicos (BURN y RAND, 1958; MANNANIONI, 1960; TRENDELENBURG, 1960); mas aún, los efectos cardíacos de las dos aminas son de signo contrario en algunas especies como la rata y el gallo, (BARTLETT, 1963). Sin embargo existe evidencia de que la histamina puede liberar catecolaminas cardíacas (WENT, 1954); así perfundiendo el corazón aislado de cobayo con histamina aparece en el líquido de perfusión una sustancia (noradrenalina) que aumenta la contractilidad en el corazón de rana y relaja la musculatura lisa intestinal.

Similares resultados fueron obtenidos en corazones perfundidos de rana, rata, cobayo, gato y conejo (FLACK y col., 1967), habiéndose observado como tras la administración de altas dosis de histamina los niveles de noradrenalina en el flujo venoso coronario aumentaban.

TRENDELENBURG (1960) señalaba que las respuestas cardíacas de la histamina no eran inhibidas por sustancias que interfieren con el almacenamiento y/o la liberación de noradrenalina (p.e. cocaína, reserpina, TM-10, morfina). Al mismo tiempo MANNANIONI (1960) demostraba que la aurícula de cobayo reserpinizada y pretratada con difenhidramina no respondía a la histami-

na, pero si a la adrenalina. Pero pese a que toda esta evidencia apunta a que existiría un antagonismo de tipo competitivo, las cosas no son tan sencillas. FLAKE y cols. (1967) demostraron en el preparado cardiopulmonar de perro que bajas dosis de histamina (hasta 10 mg) producían los siguientes efectos que eran bloqueados por los antihistamínicos: a) broncoconstricción. b) vasoconstricción pulmonar. c) disminución de la velocidad de conducción intracardíaca. d) disminución de la frecuencia cardíaca. Dosis bajas producían también otros efectos que no eran antagonizados por los antihistamínicos: a) aumento de la frecuencia cardíaca, b) aumento de la contractilidad miocárdica, c) vasodilatación coronaria. Altas dosis de histamina (10-300 mg) producían una liberación de catecolaminas cardíacas que producían sus efectos característicos. El efecto cronotrópico positivo de la histamina se ha demostrado en todas las células marcapaso cardíacas, aunque su acción sea unas 15 veces menor que la de la adrenalina en fibras de Purkinje aisladas de perro (LEDDA y cols., 1967). Tras su administración aparecen en el potencial de acción los siguientes cambios: a) reducción de la amplitud, overshoot y velocidad de despolarización. b) prolongación de la fase final de repolarización.

En agregados celulares ventriculares de embrión de pollo, la tetrodotoxina (TTX) abole (ROUGIER y cols., 1969), rápidamente los potenciales de acción (rápidos) cardíacos; en estas condiciones la adición de histamina (10^{-5} M- 10^{-4} M) induce la aparición de respuestas cardíacas lentas que pueden ser bloqueadas en 1-2 min. tras la administración de Mn^{++} . Estas respuestas lentas inducidas por la histamina no son bloqueadas por propranolol (10^{-5} M), lo que indica de nuevo que la histamina no actúa a través de los receptores beta-adrenérgicos cardíacos (JOSEPHSON y cols., 1976). Por otro lado, puesto que los agregados celulares carecen de troncos nerviosos y de vasos sanguíneos excluyen que las acciones cardíacas de la histamina estén mediadas a través de los troncos nerviosos que inervan al miocardio o a través de cambios en la perfusión coronaria.

En músculos papilares de cobayo despolarizados en Tyrode hiperpotásico ($K_o = 27$ mM), la histamina, 10^{-4} M, también era capaz de inducir la aparición de respuestas cardíacas lentas, que no eran abolidas por propranolol, pero sí por metiamida. Estos datos indican que la histamina es capaz de potenciar el aumento de la conductancia al Ca^{++} durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco (JOSEPHSON y cols., 1976).

III. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS ANTIHISTAMINICOS.

Pese a la gran variedad de antihistamínicos existentes a comienzos de la década de los 60, no todas las acciones fisiofarmacológicas de la histamina eran antagonizadas por estos compuestos. Por ello ASH y SCHILD propusieron en 1966 dos tipos de receptores histaminérgicos:

- a) Aquellos receptores que podían ser bloqueados por los antihistamínicos entonces conocidos y a los que denominaron receptores H_1 .
- b) Aquellos receptores que mediarían las respuestas no bloqueadas por dichos antihistamínicos -o receptores H_2 -. Puesto que ASH y SCHILD no disponían de antagonistas específicos de los receptores H_2 , no pudieron clasificar sus acciones. Posteriormente la aparición de bloqueantes selectivos de los receptores H_2 (antihistamínicos H_2) permitió demostrar la existencia de ambos tipos de receptores histamínicos (BLACK y cols., 1972; DOUGLAS, 1975). BLACK (1973, 1975) consiguió también diferenciar ambos tipos de receptores utilizando estimulan-

TABLA 1

FARMACOS ANTIHISTAMINICOS H_1

<u>Nombre genérico</u>	<u>Nombre comercial</u>
I. ETHANOLAMINES	
Diphenhydramine-HCl	Benadryl
Diphenhydramine-Theoph.	Dramamina
Doxylamina	Decapryn
Phenyltoloxamine	Bristamine
Bromodifenhidramina	Ambodryl
Carbinoxamina, racémica	Clistin
D-Carbinoxamina	Twiston
II. ETILANO-DIAMINAS	
Mepiramina	Neo-Antergan
Tripelennamine	Pyribenzamine
Antazolina	Antistina
Tonzilamina	Neohetramina
Clemizol	Alercur
Ctorotén	Tegaten
Metapirileno	Histadil
Chemiladamina	Thenfadil
III. FENOTIAZINAS	
Prometazina	Fenergan
Piritiazina	Pyrolazote
Clorpromazina	Largactil
Isotipentil	Ternhistin
Trimeprazina	Tamatil
Metdilazine	Tacaril
IV. PIPERAZINAS	
Clorciclizina	Parezil
Ciclizina	Marezine
Meclizina	Bonine
Buclicizina	Softtran
Difenilpirilamina	Diafen
Hidroxizina	Atarax

(continuación Tabla 1)

<u>Nombre genérico</u>	<u>Nombre comercial</u>
V. ALQUILAMINAS	
Feniramina	Trimeton
Clorfeniramina, racémica	Clor-Trimeton
D-Clorfeniramina	Polaramina
Pirrobutamina	Pyronil
Bromofeniramina	Dimetane
D-Bromofeniramina	Disomer
Triprolidina	Actidil
VI. NUCLEO AZAFLUORENO	
Fenindamina	Theforin
VII. NUCLEO 10: TIO-1-9	
DIAZO ANTRACENO	
Isotiopentil	Andantol
VIII. TROPINAS	
Benzotropina	Cogentin
Clortrophenzil	Teprin
IX. GRUPO MISCELANEO	
Diemtpirindene	Forhistal
Fenindamina	Thephorin
Ciproheptadina	Periactin
Meclastina	
Mebhydrolin	
Bamipine	

tes selectivos la 4-metil-histamina que estimula los receptores H_2 y la 2-metil-histamina que solamente estimula los receptores H_1 .

A) ANTIHISTAMINICOS H_1 .— Se suelen distinguir los siguientes grupos (Tabla 1), (VELAZQUEZ y GARCIA DE JALON, 1950).

1) Etileno-diaminas: se incluyen en esta serie los primeros antihistamínicos sintetizados, siendo por tanto los mejor conocidos. Tienen efectos centrales y producen somnolencia. Presentan también efectos colaterales gastrointestinales y atropinizantes. Entre estos están: el Antergan, Neoantergan (Mepiramina), Antazolina (Antistina), etc..

2) Etanolaminas: este grupo posee gran potencia antihistamínica, cierta acción atropínica, tendencia a la sedación, alta incidencia de efectos gastrointestinales y algunos tienen un buen efecto o acción anestésica local. Entre otros se encuentran la difenilhidramina (Benadryl), doxilamina (Decarpryn), etc.

3) Fenotiazinas: el más importante es la prometacina (Fenargan). Tienen cierta acción sedante y depresora del SNC. Entre otros cabe destacar además de prometacina, piritiacina (Pyrrola-

zote), clorpromacina (Largactil), isotipentil (Theruhistin), etc.

4) Piperazina: la acción depresora del SNC es menor, presentando algunos efectos prolongados hasta 24 horas, como ocurre con la meclicina (Bonine). No producen tanta somnolencia como los anteriores. Tienen gran utilidad también en el mareo. Pertenecen a éste grupo: cloroicclizina (Pazezil), ciclizina (Maracine), buclizina (Softran), etc.

5) Alquilaminas: algunas son ya activas con dosis muy bajas. Producen menor somnolencia. Son representantes de este grupo: feniramina (Trimeton), clorfeniramina, racémica (Clortrimeton), d-clorfeniramina (Polaramina), pirrobutamina (Pyronil), Triprolidina (Actidil), etc.

6) Con núcleo azaflorano: el más importante es la fenindamina (Theforin).

7) Con núcleo 10-tio-1-9-diazo-antraceno: el más importante es el isotipentil.

8) Grupo misceláneo: incluye a otros cuerpos como la fenindamina, ciproheptadina, sandosteno y algunas dibenzodiazepinas como el Tarpan.

B) ANTIHISTAMINICOS H_2 . - En este grupo se incluyen aquellos fármacos que bloquean algunas de las acciones histamínicas no afectadas por los antihistamínicos H_1 (ASH y SCHILD 1966) tales como la estimulación de la secreción gástrica, la relajación del útero de rata, el aumento de la fuerza contráctil del miocardio, las acciones bronquiales en oveja y gato y algunas acciones de la histamina sobre SNC. Su descubrimiento se realizó en los laboratorios Smith, Kline and French al estudiar una serie de compuestos que presentaban en común el anillo imidazol de la histamina (BLACK, 1972) y que neutralizaban algunas acciones de la histamina que eran resistentes a mepiramina, (GOADBY, PHILIPS, 1973; BOIS, 1973). De todos ellos, la burimamida era el compuesto más activo. Posteriormente se estudió la metiamida que ha sido retirada del mercado por su acción depresora sobre médula ósea, y la cimetidina, obtenida por sustitución de un grupo tiourea de la metiamida por un grupo cianoguanidina.

IV. ANTIHISTAMINICOS: GENERALIDADES.

Desde que a principios de siglo se ponen de relieve las acciones de la histamina (DALE, 1910), se intentó bloquear sus efectos. Partiendo del antagonismo atropina-acetilcolina, BOVET pensó por un razonamiento análogo, que con la histamina también deberían existir compuestos capaces de antagonizar sus efectos. El primero de ellos, la 2-isopropil-5-metil-fenoxietil-dietilamina (883 F) fue estudiado por BOVET y STAUB en 1937. A partir de esta fecha el Instituto Pasteur de Paris (M.E. Fourneau, Trefonel, Bovet, etc...) y los laboratorios Rhône-Poulanc, de Lyon (J.P. Fourneau, Mosnier, etc.,) estudiaron diversos compuestos derivados del benzodioxano que presentaban propiedades antihistamínicas (883 F, 933 F, 1571 F). Aunque todos ellos resultaron ser demasiado tóxicos para su aplicación clínica la era de los antihistamínicos había comenzado.

En 1942 MOSNIER y HALPERN estudiaron y comprobaron la utilidad en clínica del derivado demetilamino de la dietilamino etil-N-etil-amina (Antergan) que aún es utilizado en el tratamiento de rinitis y otros procesos de base alérgica. Posteriormente BOVET (1944) estudia otro compuesto de la misma serie, el Neoan-

tergan, uno de los antihistamínicos más efectivos en clínica. Paralelamente se inicia en los Estados Unidos el estudio de los antagonistas de la histamina que condujeron al descubrimiento de la difenhidramina (LOEW, 1946 y 1947) y la tripelenamina (YONKMAN, 1946). A partir de entonces se sintetizan múltiples compuestos con actividad antihistamínica. En la Tabla 1 se exponen los principales antihistamínicos clasificados según su constitución química.

Pesea la gran variedad de fármacos antagonistas de histamina, no todas sus acciones farmacológicas, especialmente el aumento de jugo gástrico que esta produce, eran inhibidas por los antihistamínicos clásicos. Se llegó así a la conclusión de que existirían dos tipos de antihistamínicos. ASH y SCHILD, (1966) propusieron la denominación de H_1 para aquellos receptores que podían ser bloqueados por los antihistamínicos hasta entonces conocidos, antihistamínicos H_1 ó clásicos. Aquellas acciones de la histamina que no eran antagonizadas por los mencionados antihistamínicos (tales como la estimulación de la secreción gástrica, la relajación del útero de rata, los efectos inotrópicos positivos sobre el corazón, las acciones bronquiales en oveja y gato y quizás algunas acciones centrales de la histamina), serían me-

Figure 1

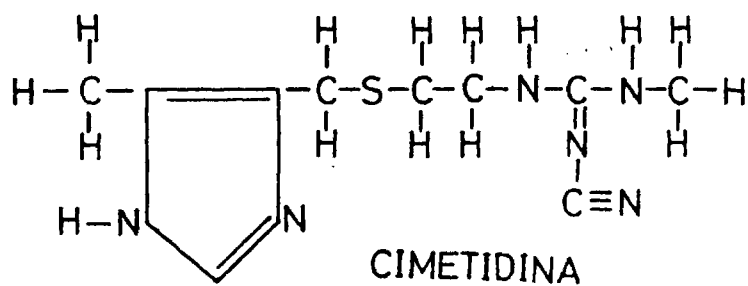
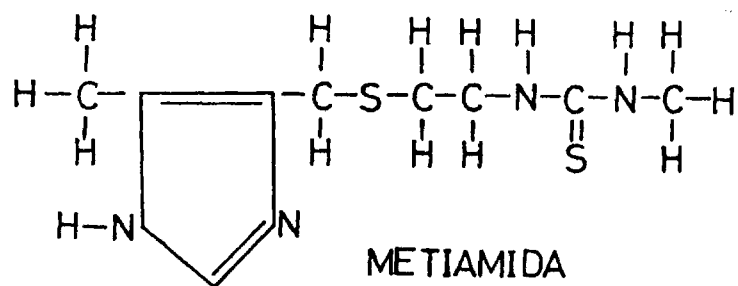
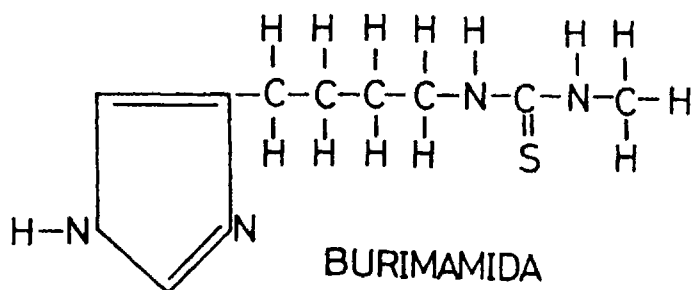
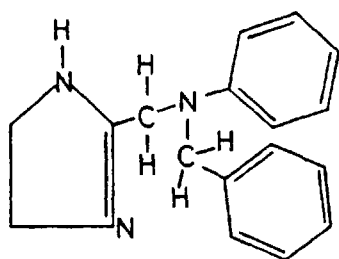
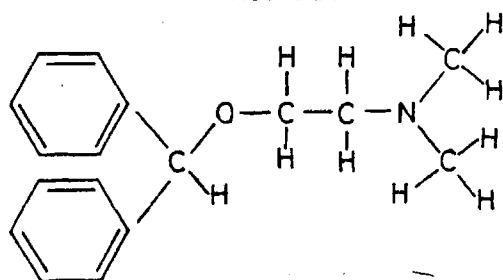


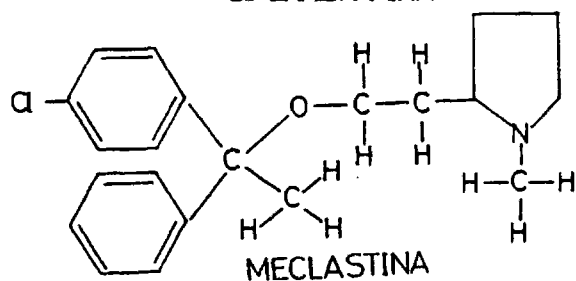
Figura 2



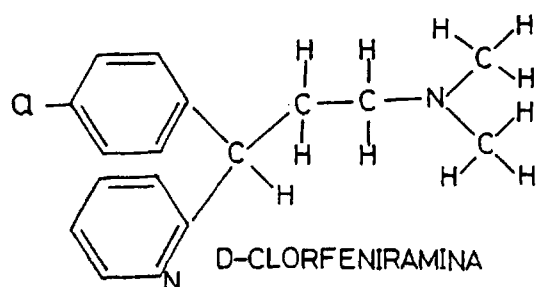
ANTISTINA



DIFENHIDRAMINA



MECLASTINA



D-CLORFENIRAMINA

diados por otro tipo de receptor, H_2 . Puesto que ASH y SCHILD carecían de antagonistas específicos de los receptores H_2 , sus acciones no pudieron ser clasificadas. Posteriormente, la existencia de ambos tipos de receptores ha podido ser demostrada (BLACK y cols., 1972; DOUGLAS, 1975) utilizando bloqueantes selectivos de los receptores H_2 . En la figura 1 se exponen los principales antihistamínicos H_2 y en la figura 2, se exponen los cuatro antihistamínicos H_1 que han sido objeto de estudio en la presente Tesis. El descubrimiento de los antihistamínicos H_2 se realizó al estudiar una serie de compuestos que presentaban en común el anillo imidazol de la histamina. De todos ellos, la burimamida era el compuesto más activo (BLACK y cols., 1972). Posteriormente se estudió la metiamida, que ha sido retirada del mercado debido a su acción depresora sobre la médula ósea, y la cimetidina, obtenida por sustitución de un grupo tiourea de la metiamida por un grupo cianoguanidina. Es esta sustancia, el antihistamínico que más utilización tiene en la actualidad en terapéutica.

V. ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS ANTIHISTAMINICOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Los antihistamínicos han sido estudiados sobre todo en el corazón aislado de cobayo, el cual es singularmente sensible a la histamina. En esta preparación los antihistamínicos H_1 antagonizan el enlentecimiento de la conducción intracardíaca y el aumento de la fuerza contractil producidos por la histamina, (TRENDELENBURG, 1960; HUGHES y CORET, 1972; LEVI y KUYE, 1974 a y b; STEINBERG y HOLLAND, 1975). Por el contrario, los antihistamínicos H_2 , tales como burimamida, metiamida y cimetidina inhiben el aumento de la frecuencia cardíaca inducida por la histamina en la aurícula aislada de cobayo. En el ECG el intervalo PR se acorta por los antihistamínicos H_1 y se alarga por los antihistamínicos H_2 (LEVI y cols., 1975). En aurícula derecha automática e izquierda conducida electricamente, los antihistamínicos H_1 son más efectivos frente a las respuestas contractiles de la histamina, pero apenas si modifican la frecuencia cardíaca, mientras que los antihistamínicos H_2 previenen selectivamente la cardioaceleración inducida por la histamina (REINHARDT y cols., 1974).

No obstante los resultados varían entre los distintos autores debido a una serie de variables que influyen notoriamente sobre los distintos resultados obtenidos. Así, influye la raza de cobayo utilizado, la frecuencia de estimulación, la temperatura y el estado de oxigenación de miocardio (BOUDITCH, 1871; TUTTLE y FARAH, 1962; KOCH-WESER y BLINKS, 1963).

LEDDA y cols., (1974) y LEVI y cols., (1975) han indicado que el efecto inotrópico positivo de histamina en miocardio ventricular puede ser bloqueado competitivamente por los antihistamínicos H_2 . Resultados opuestos han sido obtenidos en aurícula aislada (REINHARDT y cols., 1974 y 1976). De confirmarse estos resultados, existirían diferencias cualitativas en los sistemas receptores que median las respuestas a la histamina en preparaciones cardíacas aisladas y en el corazón aislado perfundido, (STEINBERG y HOLLAND, 1975). INWI e IMAMURA (1976) pudieron demostrar en músculos papilares de cobaya que las acciones de la histamina eran bloqueadas por la metiamida, pero no por difenhidramina, mientras que en la aurícula de cobaya las acciones de la histamina eran bloqueadas por difenhidramina. En aurícula de cobayas reserpinizadas, difenhidramina (MANNANIONI, 1960) y pirlamina (DEWS y GRAHAM, 1946) no modifican la respuesta de la

adrenalina, pero suprimen la de la histamina.

En el perro, la histamina incrementa la frecuencia cardíaca y disminuye el dp/dt ventricular izquierdo. El bloqueo de los receptores H_1 con mepyramina bloquea el aumento de la frecuencia cardíaca inducida por la histamina pero no modifica las acciones cronotrópicas del isoproterenol o del trinitrato de glicerol, ni los efectos inotrópicos de la histamina; por el contrario, el bloqueo de los receptores H_2 suprime el efecto contractil de la histamina (POWELL y BRODY, 1973).

También se ha estudiado la diferencia entre los receptores cardíacos utilizando la 4-metilhistamina (agonista específico de los receptores H_2) en preparaciones cardíacas aisladas (VERMA y cols., 1976). Histamina y PEA producen un efecto inotrópico positivo en la aurícula izquierda aislada que es bloqueado por la prometazina, pero no por la burimamida. Histamina y 4-metil-histamina producen un efecto cronotrópico positivo en la aurícula derecha aislada y un efecto inotrópico positivo en tiras de ventrículo derecho; la burimamida ($3 \times 10^{-5} M$) bloquea estas respuestas competitivamente. Histamina y PEA no afectan los niveles de AMPc en la aurícula izquierda, mientras que histamina y 4-metilhistamina aumentan los niveles de AMPc en la aurí

cula y ventrículo derechos. Estos efectos se bloquean con buri-
mamida. El aumento de la fuerza contractil inducido por PEA en
el ventrículo derecho o en la aurícula izquierda aislada no se
acompaña de cambios en niveles de AMPc. Por todo ello VERMA y
Mc NEILL (1976) propusieron la existencia de receptores H_1 en la
aurícula izquierda y en el ventrículo derecho, mientras que en
la aurícula derecha sólo existirían receptores H_2 . Estos resul-
tados han sido confirmados en músculos papilares de cobaya, en
los que los efectos de la histamina eran suprimidos por metiamida,
pero no por difenhidramina (INUI e IMAMURA, 1976).

En aurícula aislada de gato la tripelenamina ($10^{-6}M$)
no modificaba los efectos de la noradrenalina pero reducía (en
un 45%) los efectos de la histamina (TRENDELENBURG, 1960). Re-
sultados similares fueron obtenidos por este autor en aurícula
aislada de gato y de cobayo, donde la pirilamina, que apenas si
modifica las respuestas a la noradrenalina, reducía las de his-
tamina (45%) y las de nicotina (7%). De acuerdo con TRENDELENBURG
(1960) el efecto antinicotínico de los antihistamínicos podría
explicarse por sus propiedades anestésicas locales.

La reacción anafiláctica inducida en el corazón aisla-
do de cobaya perfundido con antígeno penicilínico se caracteriza

por taquicardia auricular, alteraciones de la conducción intracardíaca y disminución del flujo coronario, efectos que podrían ser debidos a la liberación de histamina cardíaca por el antígeno. La clorfeniramina, que bloquea los receptores H_1 , no modifica la taquicardia, pero mejora las alteraciones de la conducción y aumenta el flujo sanguíneo coronario; tras burimamida o metiamida, se antagoniza la taquicardia sinusal, pero los otros dos parámetros no se modifican (DI PALMA, 1974). La inyección de Tween 20 en perros produce una rápida liberación de histamina que produce durante los dos primeros minutos un aumento del volumen minuto, frecuencia cardíaca y flujo sanguíneo coronario; a continuación tiene lugar un rápido descenso de todos estos parámetros, apareciendo un cuadro de shock que persiste durante horas. La burimamida no previene esta depresión circulatoria pero puede restaurar la presión sistémica, el volumen minuto y el flujo coronario cuando el shock está establecido. Los antihistamínicos H_1 como por ejemplo mepiramina, son capaces de prevenir todas estas alteraciones cuando se administran antes del Tween 20 pero son inefectivos cuando el shock ya ha sido establecido (MAXWELL y RENCIS, 1974).

Los antihistamínicos H_1 son también muy efectivos en el

shock anafiláctico experimental inducido en terneras de uno a dos meses sensibilizadas con suero de caballo, siendo esta acción potenciada por la burimamida. En dichos animales también se observó que la hipertensión pulmonar inducida por histamina era potenciada por burimamida y bloqueada por mepiramina (EYRE y WELLS, 1973).

En gatos anestesiados con cloralosa, (BLACK y cols., 1972), la administración i.v. de histamina iba seguida de respuestas hipotensoras, que podían ser parcialmente antagonizadas con mepiramina y totalmente con burimamida. De estos resultados BLACK concluyó que en los efectos cardiovasculares de la histamina estarían implicados los receptores H_1 y H_2 en la respuesta. Idénticas conclusiones fueron obtenidas en los vasos coronarios de cobayo y de conejo, donde la acción vasodilatadora de la histamina también era bloqueada por ambos tipos de antihistamínicos (BROADLEY, 1975a,b; REINHARDT y cols., 1976).

La perfusión i.v. de cimetidina (2 ug/kg/min) produce en la rata una ligera disminución de la presión arterial, de las resistencias periféricas, de la frecuencia cardíaca, a la vez que el volumen minuto cardíaco aumenta (MARREY y cols., 1977).

Dado que en miocardio las reservas de histamina más

importantes están en las células cianófilas, así como en las basófilas, se ha estudiado la liberación de esta amina en un modelo de reacción de hipersensibilidad in vitro (BRIMBLECOMBE y DUNCAN, 1977). La histamina exógena se sabe inhibe la liberación de histamina endógena leucocitaria (BOURNE y cols., 1977), siendo ésta acción antagonizada por burimamida o metiamida (LINCH-TENSTEIN y GUILLESPIE, 1975). La metiamida se ha demostrado que potencia el suero anti-IgE conteniendo altos niveles de IgE, lo que se ha atribuido a que se bloquea la inhibición de la liberación de histamina endógena (BRIMBLECOMBE y DUNCAN, 1977).

Estos autores también han observado en cobayos previamente sensibilizados que metiamida (10^{-4} M) y cimetidina (10^{-5} M y 10^{-4} M) incrementan la liberación de histamina del pulmón in vitro activamente sensibilizado. En cobayos anestesiados y previamente sensibilizados con ovoalbúmina, se observa ligera broncoconstricción con 10 μ mol/kg y mayor con 100 μ mol/kg de cimetidina (BRIMBLECOMBE y DUNCAN, 1977).

GRENNAN y cols., (1974) estudiando los receptores H_2 en los vasos periféricos, con el modelo experimental de la articulación diartrodial del perro, utilizando histamina 1 a 2,5 mg. metiamida y mepiramina, observan que hay abolición de la vasodi-

latación histamínica por metiamida y no por mepiramina, indicando que estas respuestas están mediadas por los receptores H_2 (GRENNAN y cols., 1974). Otros investigadores han constatado la existencia de receptores H_1 y H_2 en grandes vasos. Los receptores H_2 influyen en el tono de los vasos sanguíneos periféricos, por lo que en caso de inflamación articular podían tener un interés especial.

POWELL y BRODY (1976) han estudiado los receptores histamínicos en el sistema cardiovascular. La histamina produce una caída en la presión arterial en gatos y perros anestesiados con pentotal, que es parcialmente bloqueada por la mepiramina (pirilamina), y si a continuación se administra un antihistamínico H_2 , burimamida o metiamida, la respuesta hipotensora era casi totalmente bloqueada (DI PALMA, 1974). La burimamida no tiene efecto en la vasodilatación producida por histamina en el músculo gracilis de perro, mientras que la mepiramina produce una atenuación parcial. 4-metilhistamina y PEA producen una vasodilatación, que es bloqueada por metiamida y mepiramina respectivamente. La constricción de la vena safena producida por histamina, está basada en la actuación única sobre los receptores H_1 . La administración intraarterial de la 4-metilhistamina produce una vasodilatación en rábadas perfundidas de gato, que se puede inhibir competi-

vamente con mepiramina y metiamida, lo que indica que ambos receptores H_1 y H_2 están presentes en dicho territorio vascular (TURKER y ERCAN, 1976; FLYN y cols., 1975). Esto explica que la combinación de ambos tipos de antihistamínicos resulta más efectiva para bloquear los efectos vasculares de la histamina que la administración de cada uno de ellos por separado (EYRE y WELLS, 1973; GLOVER y cols., 1973; POWELLS y BRODY, 1973; KRAFT y ZIMMERMAN, 1975). En éstos experimentos la metiamida y la mepiramina actúan como bloqueantes específicos frente a histamina y 4-MH, ya que los efectos de norepinefrina, acetilcolina y angiotensina II no son alteradas por éstos compuestos en las rabadas perfundidas de gato (TURKER y ERCAN, 1976).

En la Tabla 2 se exponen las acciones más importantes de los antihistamínicos H_1 y H_2 sobre el aparato cardiovascular de diversas especies animales .

TABLA 2

RECEPTORES HISTAMINICOS CARDIACOS Y VASCULARES A NIVEL EXPERIMENTAL

PREPARACION	EFECTOS HISTAMINICOS MEDIADOS POR		$H_1 + H_2$
	Receptores H_1	Receptores H_2	
CONEJO	Presor	Depresor	Respuesta equili- brio entre H_1 y H_2
Corazón aislado	Vasoconstricción coronaria	Inotr. posit. Cron. posit.	
COBAYO	Vasodilatación inicial Enlentecimiento de la cond. AV Inotropismo posi- tivo de Aur. izq. Increm. AMP-c Increm. de adenil ciclase Habón histamínico (Vasodil. cután.)	Inotr. posit. Cronot. posit. Inotr. posit. en Aur. Drcha.	Inotropismo positi- vo en Ven. derecho (predominio H_2) Habón histamínico (predominio de H_1)

TABLA 2 (continuación)

GATO (entero)			Vasodilatación red vascul. miembros posteriores. Vasod. mesentérica superior. Respuesta depresora.
Arterias aisladas intra y extracra- neales	Contracción extra- craneal	Dilatación	
Arterias aisladas de cuerpo y antro gástrico.	Vasodilatación antro		Vasodilatación cuerpo.
<hr/>			
PERRO	Vasoconstricción	Vasodilatación	Vasodilatación me- sentérica
	Depresión cardíaca	Incremento de frec. card. Inc. vol. min.	
	Vías aéreas constricción		Pequeñas vías ae- reas const. pero predominio H ₁
<hr/>			
RATA			Respuesta depre- sora a histamina en presión arte- rial

VI. EFECTOS ANTIARRITMICOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS

Aunque diversos autores han señalado que los fármacos antihistamínicos poseen propiedades antiarrítmicas, los estudios hasta ahora realizados no permiten afirmar que éstos compuestos tengan un valor definido en la profilaxis y tratamiento de las arritmias cardíacas.

Dos hechos podrían explicar su posible aplicación clínica: a) El posible papel de la histamina endógena en la génesis y mantenimiento de ciertas arritmias cardíacas, de tal forma que los antihistamínicos antagonizarían el aumento de la frecuencia cardíaca inducida por la liberación de histamina endógena en pacientes con procesos de base alérgica. Diveros agentes desencadenantes (polen, alimentos, fármacos) pueden en pacientes que presentan una diatesis alérgica latente o manifiesta, producir la aparición de arritmias cardíacas: extrasístoles, taquicardias paroxísticas supraventriculares, flutter auricular (De LUTTEROTTI, 1959; HARKAVY, 1969). Se ha señalado también que en estos pacientes la acción antiarrítmica de los antihistamínicos no sería debida a su capacidad para antagonizar a la histamina, sino a su capacidad para inhibir el aumento de permeabilidad capilar inducido por la histamina en ciertas áreas del miocardio que podrían actuar

como focos automáticos ectópicos (De LUTTEROTTI, 1959). b) La presencia de otras acciones (atropinizante, anestésica local), que permitirían incluir a los antihistamínicos dentro de los fármacos estabilizadores de membrana ó quinidine-like (p.ej. quinidina, procainamida), cuya eficacia antiarrítmica es de sobra conocida (DOUGLAS, 1975). Ya BURN y DUTTA (1948) y DUTTA (1949) demostraron que la efectividad de la antistina era la suma de sus acciones antihistamínicas, anticolinérgicas, anestésica local y antiarrítmica.

TRENDELENBURG (1960) demostró en aurículas aisladas de gato, conejo y cobaya que la pirilamina que apenas si modificaba las respuestas cardíacas de la noradrenalina, si reducía las de histamina y las de nicotina. Este autor supone que la acción antinicotínica era debida a sus acciones anestésicas locales y estabilizadoras, que en muchos antihistamínicos H_1 son superiores a los que presenta la procaina (LEAVIT y cols. 1947). Se han señalado también una relación entre la acción antropinizante y antiarrítmica de los antihistamínicos (LOEW, 1946, 1950). Así en la aurícula aislada de conejo, pirilamina y clorfeniramina inhiben la parada aurícula producida por Ach y/o fisostigmina (OSTERBERG y KOPPANYI, 1969), así como los efectos nicotínicos cardíacos inducidos por la Ach en preparaciones previamente atropinizadas (KO-

PPANYI y MACFARLANE, 1964, 1967). No obstante se considera que esta acción atropinizante podría ser inespecífica como consecuencia de la acción anestésica local que todos estos antihistamínicos poseen (OSTÉRBERG y KOPPANYI, 1969). McCAMLEY (1959) observó que varios antihistamínicos eran capaces de suprimir la fibrilación inducida en la aurícula aislada de conejo por aconitina ó tras aplastamiento. Posteriormente (JOHNSON, 1954; WINBURY y ALWORTH, 1954), demostraron que la difenidramina era el antihistamínico más eficaz en ambos tipos de arritmias. Igualmente BAUN y cols. (1967) observó que la prometazina (10 mg/kg) suprimía en un 80% de los perros la aparición de las arritmias inducidas tras la colocación de cristales de aconitina sobre la superficie de la aurícula derecha; la clorfeniramina (10 mg/kg) por el contrario impedía su aparición en todos los animales ensayados.

Los antihistamínicos H_1 también son efectivos para prevenir y suprimir las arritmias inducidas por anestésicos generales halogenados. La administración de adrenalina-ciclopropano en el perro produce en todos los casos fibrilación ventricular (SCHALLEK, 1952). Tras pretratamiento con prometacina y clorfeniramina, 5 y 10 mg/kg, el porcentaje de animales que fibrilan se reduce a un 60% y 20% respectivamente; si la dosis de prometacina alcanza los 20 mg/kg el corazón no fibrila (BROWN y cols. 1971). Igualmente la

ciproheptadina (1 mg/kg) impide la fibrilación ventricular producida en el ratón tras la administración de cloroformo y cloruro de bario (SHINE y cols. 1975).

También se ha demostrado que la antistina es efectiva en el tratamiento de la fibrilación ventricular que aparece espontáneamente en perros hipotérmicos (ANGELAKOS, 1959). Posteriormente LEON SOTOMAYOR (1963) y DREIFUS (1963) comprobaron además su efectividad en el tratamiento de las arritmias ventriculares que aparecían en la intoxicación digitálica; en perros intoxicados con ouabaina, clorfeniramina y prometacina, restablecen el ritmo sinusal en un 67% de los animales ensayados (BAUN y cols. 1971).

En los trabajos de MALINOW y cols. (1955), ya se indicaba que aquellos antihistamínicos que deprimían el SNC podían ser activos en las arritmias neurógenas. Ello explicaría que antazolina, difenhidramina, tripelenamida, prometacina y mepiramina sean poco efectivas frente a arritmias experimentales de origen cardiogénico y si sean muy efectivas en las arritmias neurógenas.

La antazolina ha demostrado su gran efectividad en el tratamiento de los latidos o ritmos ectópicos, mientras que es poco efectiva en las arritmias por reentrada (KLINE, 1962; DREIFUS y cols. 1963; CARDENAS y cols. 1964). KABELA y cols. (1967) utilizando la técnica de la doble arritmia pudieron demostrar que la

antazolina era mucho más efectiva para antagonizar el flutter auricular por foco ectópico que el flutter auricular por movimiento circular (reentrada). Por el contrario el clemizole era selectivamente selectivo en el flutter por reentrada pero no en el provocado por un foco ectópico. Estudios posteriores (MENDEZ y cols. 1969) demostraron en la aurícula aislada de rata que el clemizole prolonga el PR auricular sin alterar significativamente la velocidad de conducción, lo que explicaría su acción selectiva frente a las arritmias por reentrada.

En fibras de Purkinje de ternera y de oveja la difenhidramina (10 mg/kg) presentaba acciones similares a las de la quinidina (50 mg/kg) y procainamida (50 mg/kg). Las tres sustancias disminuían la amplitud y la velocidad máxima de despolarización del potencial de acción y prolongan su duración por alargar la fase final de repolarización (WEIDMANN, 1955). Idénticos resultados fueron obtenidos en músculos papilares de cobaya (JOHNSON, 1956). Los antihistamínicos prolongan el periodo refractario efectivo y disminuyen la frecuencia máxima a la que el miocardio responde a la estimulación eléctrica (DUTTA, 1949).

Los antihistamínicos no modifican la conducción aurículo ventricular aunque puede observarse un aumento de la velocidad de conducción AV debido a sus acciones vagolíticas. Aunque aun no es-

tá muy bien demostrado, la antazolina parece aumentar el periodo refractario del Haz accesorio del Wolf-Parkinson-White, lo que explicaría la disminución de la frecuencia cardíaca y de la onda de preexcitación (MONTORO y cols. 1976).

MATERIAL Y METODOS

I) EXPERIMENTOS IN VITRO.

A) MATERIALES.

1. ANIMALES

En nuestros experimentos hemos utilizado cobayos de un peso comprendido entre 400 y 600 g., de ambos sexos, procedentes del estabulario del Departamento de Farmacología, de la Facultad de Medicina, de la Universidad Complutense de Madrid. Los animales se sacrificaban, por golpe en la nuca y decapitación posterior.

2. APARATOS

a) COPA Y TERMOSTATO

En nuestro trabajo hemos utilizado dos copas de ALLHIN de 15 ml. de capacidad. Estas copas poseen como características principales una doble pared de vidrio, la cual forma parte de un circuito cerrado, por cuyo interior circula agua caliente que se mantiene a una temperatura constante de 37°C en todo su recorrido, gracias a un dispositivo que actúa, como

bomba y termostato a la vez, un Ultra Thermostat K5 Colora.

El lavado de la preparación se lleva a cabo en las copas por reboseamiento del líquido de perfusión (Krebs-bicarbonato). Este líquido de perfusión, antes de llegar a la copa, pasa por un serpentín, donde se pone en íntimo contacto con el agua caliente del circuito cerrado del sistema de calentamiento (figura 3), procedente del Ultra-Thermostat K5 Colora. De este modo el líquido nutritivo y de lavado de la preparación no afecta a esta por diferencias de temperatura.

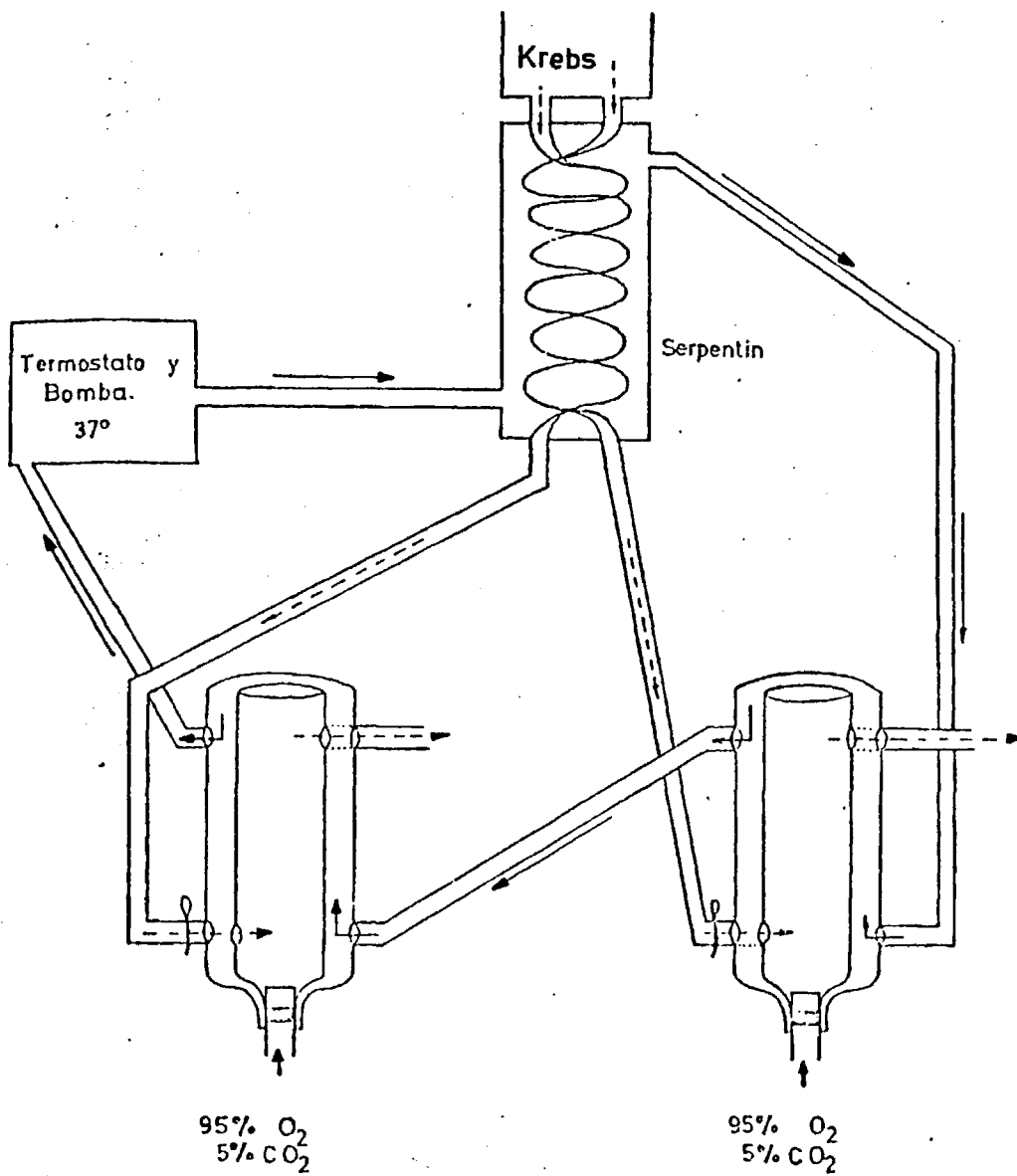
b) ELECTRODOS Y SISTEMA DE ESTIMULACION

Para estimular las preparaciones utilizamos unos electrodos bipolares de plata que van introducidos en un tubo de vidrio incurvado en ángulo recto. El extremo del electrodo por su parte inferior está cerrado por una resina epoxi y termina en dos hilos de plata. Por el extremo superior están las terminales que se conectan al estimulador.

c) ESTIMULADORES

Los electrodos de estimulación van conectados a dos

Figura 3 .



estimuladores GRASS, tipo SD9.

d) SISTEMA DE REGISTRO.

El registro de la fuerza contractil y de la frecuencia cardíaca se realizó en un polígrafo GRASS (modelo 7) de 4 canales a través de transductores fuerza-desplazamiento GRASS FTO 3C.

3) LIQUIDO NUTRICIO

El líquido Krebs-bicarbonato que hemos utilizado en nuestras preparaciones, contiene la siguiente composición en gramos y milimoles por litro respectivamente:

ClNa	6,938 g.	118	mM
SO ₄ Mg.7H ₂ O	0,294 g.	1,44	mM
PO ₄ HK ₂	0,163 g.	1,33	mM
ClK	0,354 g.	4,7	mM
Cl ₂ Ca	0,2822g.	2,7	mM
CO ₃ HNa	2,1 g.	2,5	mM
Glucosa	2,0 g.	5,5	mM

Agua desionizada y bidestilada hasta completar 1.000 ml.

4. OXIGENACION

Se realiza mediante una mezcla carbógena, cuya composición porcentual es la siguiente:

Oxigeno 94,9%

Anhidrido carbónico 5,1%

La oxigenación se realiza mediante burbujeo continuo de la mezcla carbógena sobre el líquido nutritivo, a través de una membrana microporosa situada en la parte inferior de las copas de ALLHIN.

B) METODO.

Los cobayos se sacrificaban por golpe en la nuca y decapitación posterior. A continuación se realizaba la apertura del torax y rápidamente se extraía el corazón. Este se colocaba en una placa de Petri que contenía solución de Krebs-bicarbonato burbujeada continuamente con mezcla carbógena (O_2 95% y CO_2 5%), donde se procedía a la disección cuidadosa de ambas aurículas y en algunos experimentos a la del ventrículo derecho.

La técnica utilizada para el montaje de las prepara-

ciones es similar a la descrita por STEWART (1958) para el corazón de cobayo y ulteriormente modificada y perfeccionada por GARCIA DE JALON y cols. (1972). Las preparaciones se fijaban sobre los electrodos de plata por su base y el reborde auricular se ataba al transductor de registro. Tras su montaje en los electrodos, las preparaciones se sumergían en las copas de ALLHIN que contenían Krebs-bicarbonato oxigenado continuamente a través de la membrana porosa, y caliente (35°C). Todas las preparaciones fueron sometidas a una tensión de 1 g. y antes de iniciar el experimento se permitía un periodo de reposo de 30 minutos.

II) EXPERIMENTOS IN VIVO

MATERIALES

a) PREPARACION DE LOS ANIMALES

Los animales utilizados son: ratas de ambos sexos de 200 a 250 g. de peso, y cobayos de 300 a 450 g., también de ambos sexos, procedentes del estabulario del Centro Coordinado de Farmacología.

Los animales se anestesiaban por vía i.p. con etiluretano al 15%. Una vez dormido el animal, éste era colocado en una mesa tipo Palmer, en posición de decubito supino, con la cabeza en hiperextensión y fijada a la mesa, así como las cuatro patas, las delanteras pegadas al tronco y las traseras extendidas. Entre el animal y la mesa se colocaba una placa metálica para poner derivación a tierra de la preparación.

b) APARATO INFUSOR

Para la infusión continua de la sustancia arritmógena, utilizamos una bomba de infusión (SRI) que nos permitía infundir la solución contenida en una jeringa de 20 cc con un flu-

jo constante de 0,15 cc/min (ratas) ó de 0.30 ml/min (cobayos). En todos los experimentos la infusión se realizaba mediante un catéter de teflon introducido en la vena yugular izquierda del animal.

c) ELECTRODOS

Utilizamos dos electrodos de aguja Grass que se introducen en la masa muscular de la raiz de las patas anterior y posterior derechas del animal, para obtener derivaciones electrocardiográficas tipo Y, con el electrodo positivo en posición caudal.

d) SISTEMA DE REGISTRO

Los registros electrocardiograficos se realizaron en un polígrafo GRASS modelo 7 de cuatro canales, utilizando una velocidad de salida del papel de 50-100 mm/seg.

METODOS

a) PROCEDIMIENTO GENERAL

Una vez anestesiado el animal se disecaba la traquea, se hacía orificio de traqueotomía y se fijaba una canula traqueal. A continuación se disecaban ambas venas yugulares. La izquierda para la infusión continua de fármacos y la derecha para la administración rápida de fármacos. A continuación se colocaban los electrodos en las extremidades y se permitía la estabilización del animal durante 30 minutos. Al cabo de éste tiempo se realizaban controles del ECG durante al menos 10 minutos. Aproximadamente 7 minutos antes del comienzo de la infusión continúa se inyectaba el antihistamínico objeto de estudio por la vena yugular derecha, haciendo registros de nuevo y previos al comienzo de la infusión. Cuando ésta comenzaba se señalaban los 0 segundos del experimento y se hace un registro del ECG continuo hasta el cese de toda actividad eléctrica y mecánica del miocardio.

b) MODELOS EXPERIMENTALES

En ésta tesis doctoral hemos utilizado diversos mode-

los experimentales para la producción de arritmias cardíacas.

En ratas hemos utilizado como inductores:

1. Administración de Cl_2Ba , a una velocidad de infusión de 50 mg/kg/min.
2. Administración de Cl_2K a una velocidad de 50 mg/kg/min.
3. Administración de Cl_2Mg (50 mg/kg/min)
4. Administración de Cl_2Ca (100 mg/kg/min)
5. Administración de aconitina (15 ug/kg/min)

En cobayos hemos inducido la aparición de arritmias por:

1. Administración de cloroformo-adrenalina.

En estos experimentos se administraban 3 ml/kg de cloroformo por vía i.p. y al cabo de 2 minutos se administraban por vía i.v. 10 ug de adrenalina.

COMPUESTOS QUIMICOS UTILIZADOS

1. Histamina - diclorhidrato (LEFA)
2. Difenhidramina - clorhidrato, BENADRYL (Parke Davis)
3. Antazolina - metansulfonato, ANTISTINA (Ciba)
4. d - clorfeniramina - maleato, POLARAMINA (Schering Corporation)
5. Mecloastina - bifumarato, TAVEGIL (Sandoz)
6. Cimetidina - clorhidrato, TAGAMET (Smith, Kline and French)
7. Burimamida - clorhidrato, (Smith, Kline and French)
8. Propranolol - clorhidrato, SUMIAL (ICI-Farma)
9. Adrenalina - clorhidrato, (Llorente)
10. Reserpina, SERPASOL (Ciba)
11. Cloroformo (Merck)
12. Aconitina - nitrato (Sigma)
13. Cloruro potásico: ClK (Merck)
14. Cloruro de bario: $\text{Cl}_2\text{Ba} + 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck)
15. Cloruro de calcio: $\text{Cl}_2\text{Ca} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Merck)
16. Cloruro de magnesio: $\text{Cl}_2\text{Mg} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck)

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados fueron tratados de la siguiente forma:
Se agruparon los datos experimentales según los distintos grupos
y los diferentes parámetros medidos.

De cada experimento se calculó la media, la desviación
standard y el error standard de la media, según los siguientes
fórmulas:

$$\text{MEDIA} \dots\dots\dots \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$\text{DESVIACION STANDARD} \dots\dots\dots s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$$\text{ERROR STANDARD DE LA MEDIA} \dots\dots\dots s_x = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

La significación estadística de los distintos grupos
se efectuó utilizando el test de Student.

De ésta forma calculamos el valor "t" según la fórmula
la siguiente:

$$t = \frac{D}{s_D}$$

siendo $D_i = x_i - Y_i$ diferencia de los valores de las dos muestras

$$D = \text{media de } D_i$$

Este valor "t" observado en la tabla de distribución de "Student" con $n-2$ grados de libertad nos da el valor "p" de significación. Considerabamos significativa la diferencia para valores $P < 0.05$.

SB

RESULTADOS

RESULTADOS.

A) EXPERIMENTOS IN VITRO.

En un primer grupo de experimentos estudiamos en aurículas aisladas de cobayo los efectos de cuatro antihistamínicos H_1 (antazolina, d-clorfeniramina, difenhidramina y meclastina) y dos antihistamínicos H_2 (cimetidina y burimamida) sobre las curvas dosis-respuesta (CDR) a la histamina. La histamina ($10^{-7}M$ - $10^{-4}M$) produce en estas preparaciones un incremento dosis-dependiente de la frecuencia y de la fuerza contráctil auricular.

3.1. Efecto de los antihistamínicos H_1 sobre el aumento de frecuencia auricular inducido por la histamina (Figs. 4, 5, 6 y 7) .

A las concentraciones utilizadas ($10^{-7}M$ - $10^{-4}M$), todos los fármacos estudiados producen una disminución progresiva de la respuesta cronotrópica positiva de la histamina. Concentraciones comprendidas entre $10^{-7}M$ y $10^{-6}M$ no producen depresión significativa sobre la CDR a la histamina. Esta si es deprimida de forma significativa ($p < 0,01$) con concentraciones de $10^{-5}M$ con todos los fármacos ensayados; observese como a esta concentración la ma-

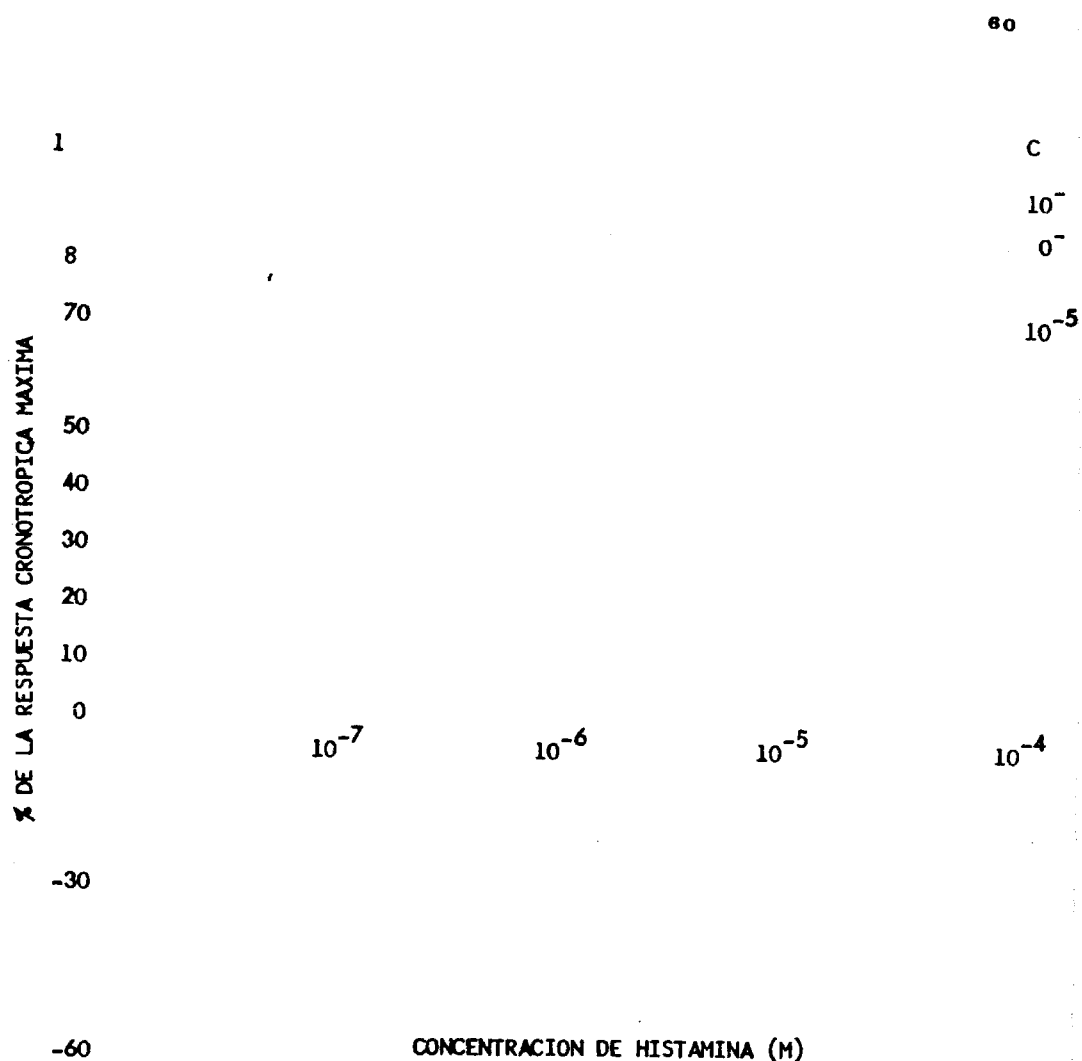


Fig. 4 .- Efecto de la ANTAZOLINA sobre la acción cronotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○). CDR a histamina en presencia de 10⁻⁷M (●), 10⁻⁶M (▲), 10⁻⁵M (■) y 10⁻⁴M (◆) de ANTAZOLINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta cronotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

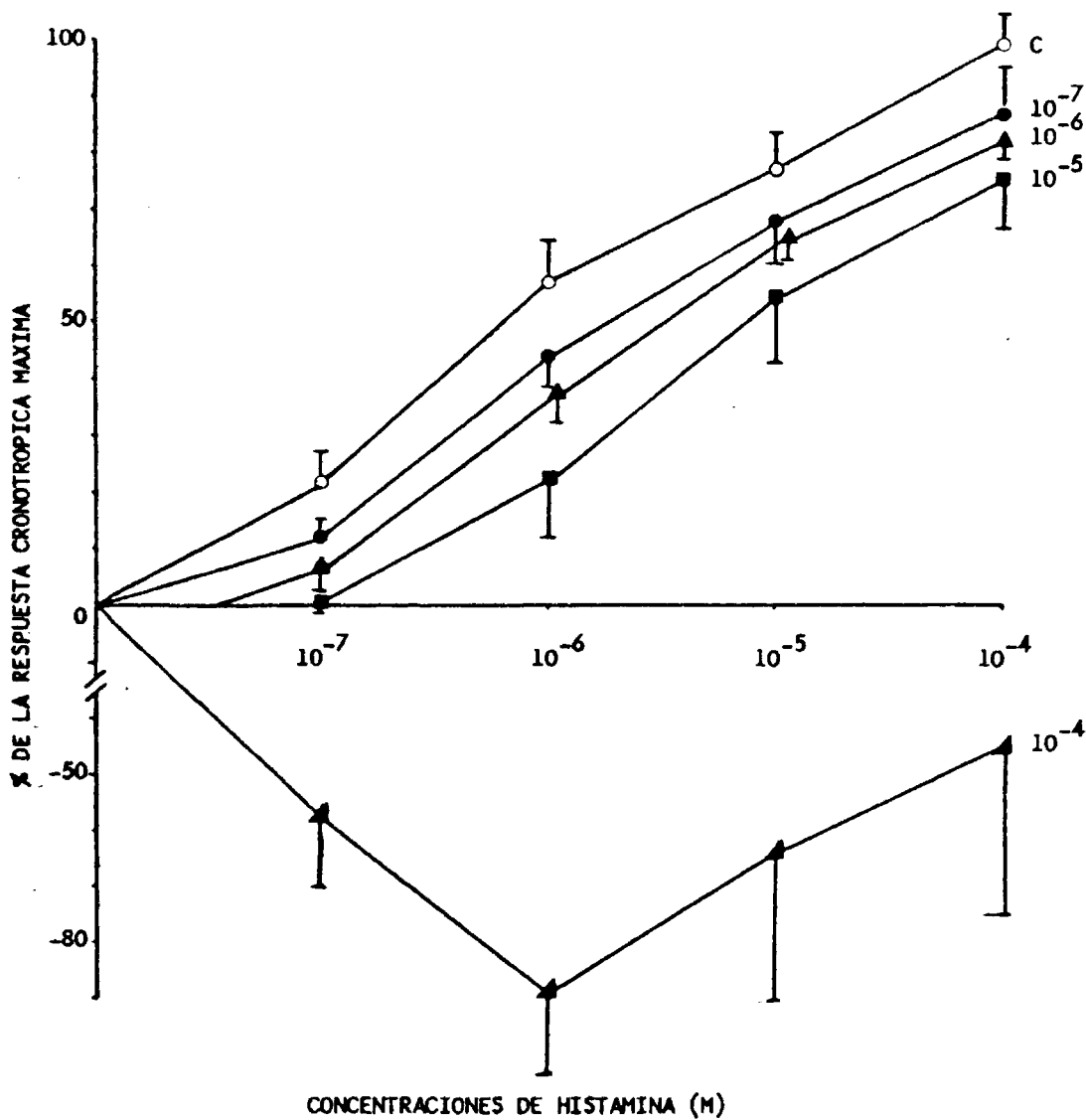


Fig. 5 -- Efecto de la D-CLORFENIRAMINA sobre la acción cronotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control e histamina (O). CDR e histamina en presencia de 10^{-7} M (●), 10^{-6} M (▲), 10^{-5} M (■) y 10^{-4} M (◄) de D-CLORFENIRAMINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error estándar de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual

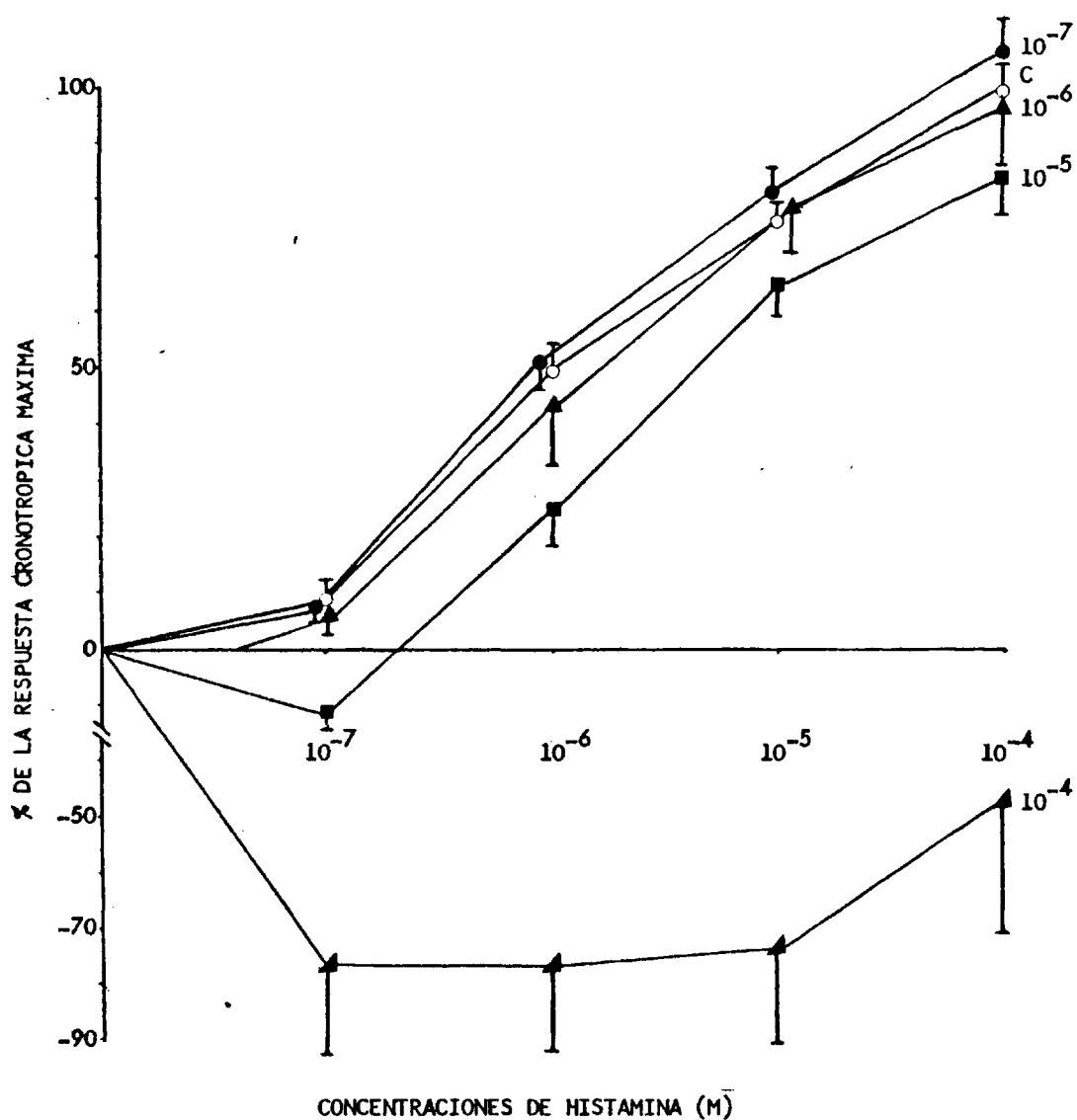


Fig. 6 .- Efecto de la DIFENHIDRAMINA sobre la acción cronotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○) CDR a histamina en presencia de 10⁻⁷M (●), 10⁻⁶M (▲), 10⁻⁵M (■) y 10⁻⁴M (▲) de DIFENHIDRAMINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta cronotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

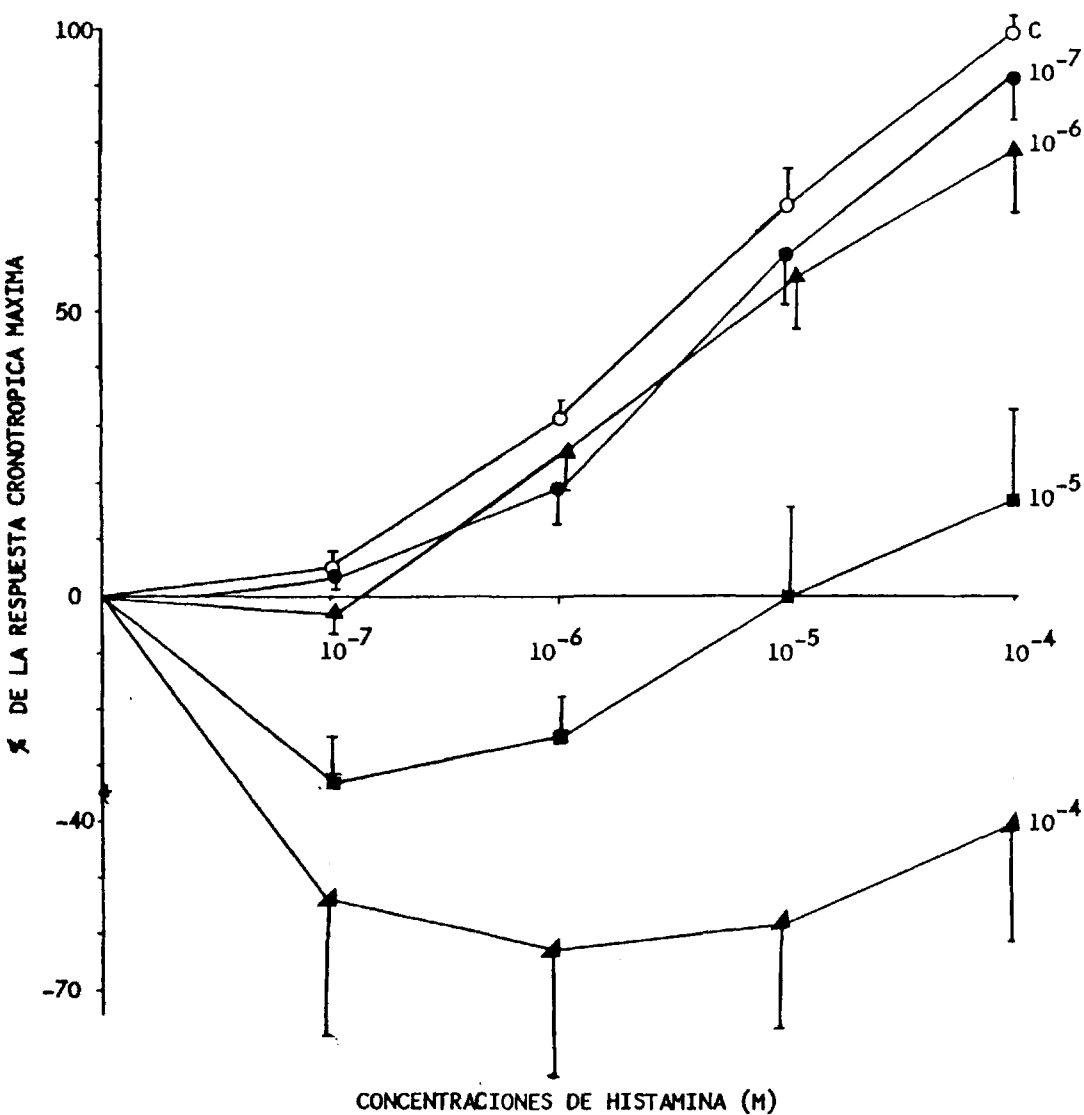


Fig. 7 .- Efecto de la MECLASTINA sobre la acción cronotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○). CDR a histamina en presencia de 10⁻⁷M (●), 10⁻⁶M (▲), 10⁻⁵M (■) y 10⁻⁴M (△) de MECLASTINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media.

por depresión se obtiene con meclastina, y que en todos los casos la respuesta cronotrópica inducida por las concentraciones muy bajas de histamina (10^{-7} M y 10^{-6} M) se encuentran totalmente suprimidas. Tras la administración de la concentración más alta de antihistamínico H_1 (10^{-4} M) el baño, se observa un potente efecto depresor del automatismo sinusal por lo que en todas las figuras la CDR se representan por debajo de la línea 0, que indica la frecuencia basal control previa a la administración de histamina. Es decir que en presencia de 10^{-4} M estos fármacos producen una gran depresión de la frecuencia sinusal basal y suprimen la respuesta cronotrópica positiva de la histamina.

3.2. Efecto de los antihistamínicos H_1 sobre la respuesta contráctil inducida por la histamina (Figs. 8-15) .

A concentraciones de 10^{-7} M ninguno de los fármacos utilizados producía cambios significativos en la respuesta contráctil inducida por la histamina ($p > 0,05$) en la aurícula derecha, con excepción de la antazolina que llegaba incluso a producir una potenciación de la misma ($p > 0,05 < 0,02$). Concentraciones superiores, 10^{-6} M - 10^{-4} M, producían una depresión progresiva de la respuesta contráctil. A 10^{-4} M todos los compuestos estudiados pro-

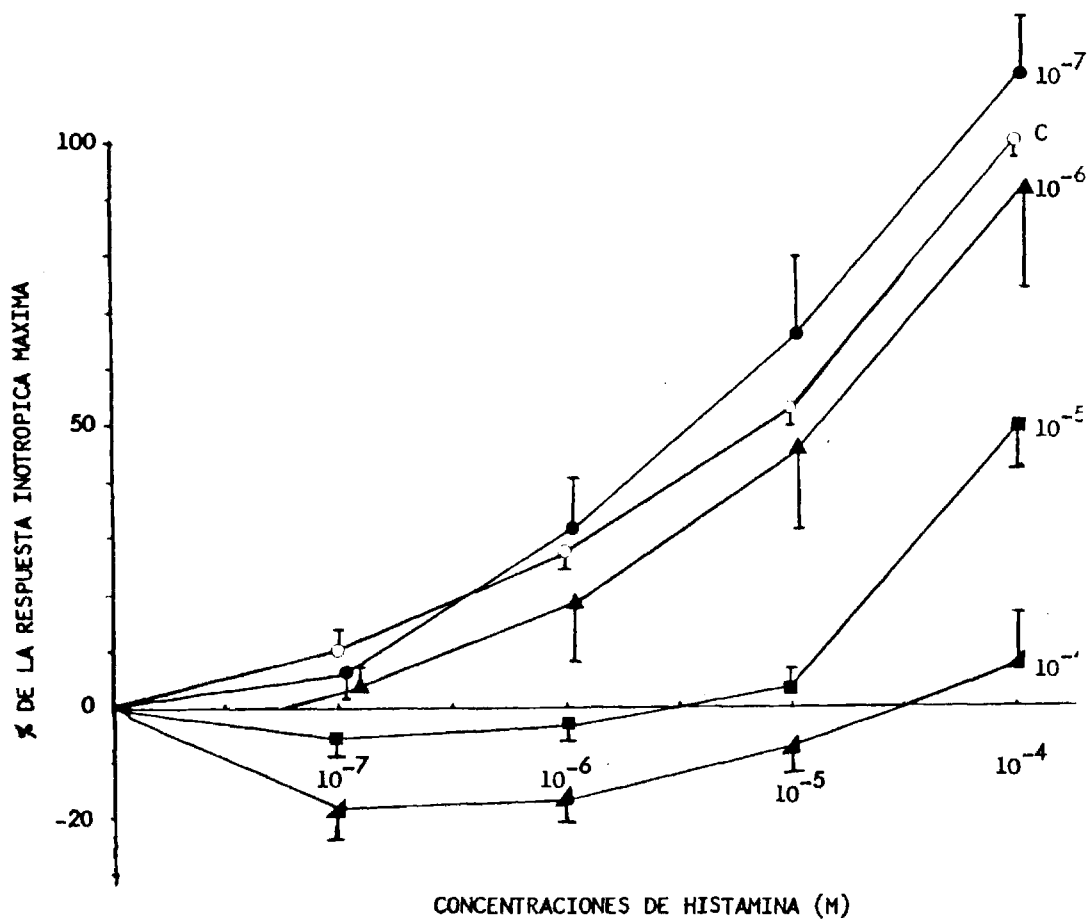


Fig. 8 .- Efecto de la ANTIZOLINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○), CDR a histamina en presencia de 10⁻⁷M (●), 10⁻⁶M (▲), 10⁻⁵M (■) y 10⁻⁴M (◄) de ANTIZOLINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

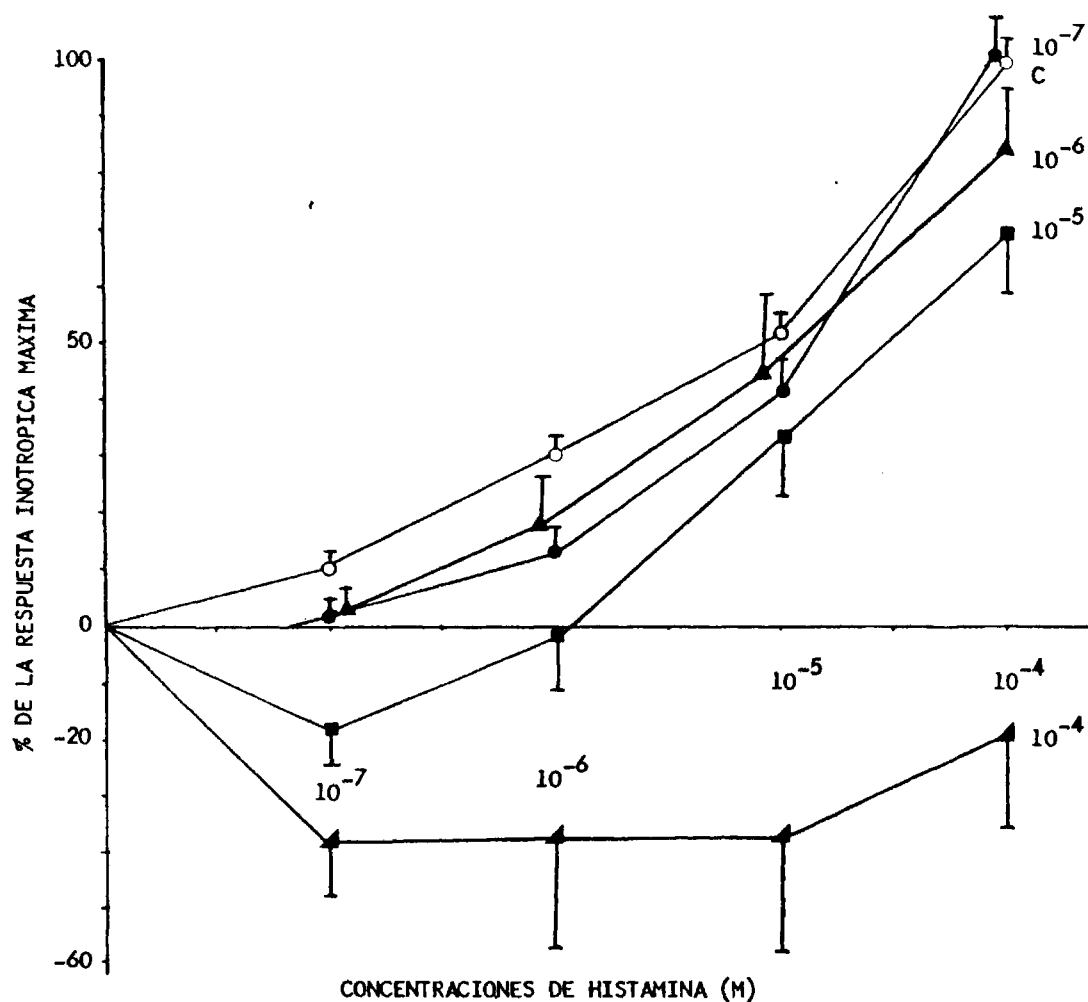


Fig. 9 .- Efecto de la D-CLORFENIRAMINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (O). CDR a histamina en presencia de 10^{-7} M (●), 10^{-6} M (▲), 10^{-5} M (■) y 10^{-4} M (▲) de D-CLORFENIRAMINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error estándar de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

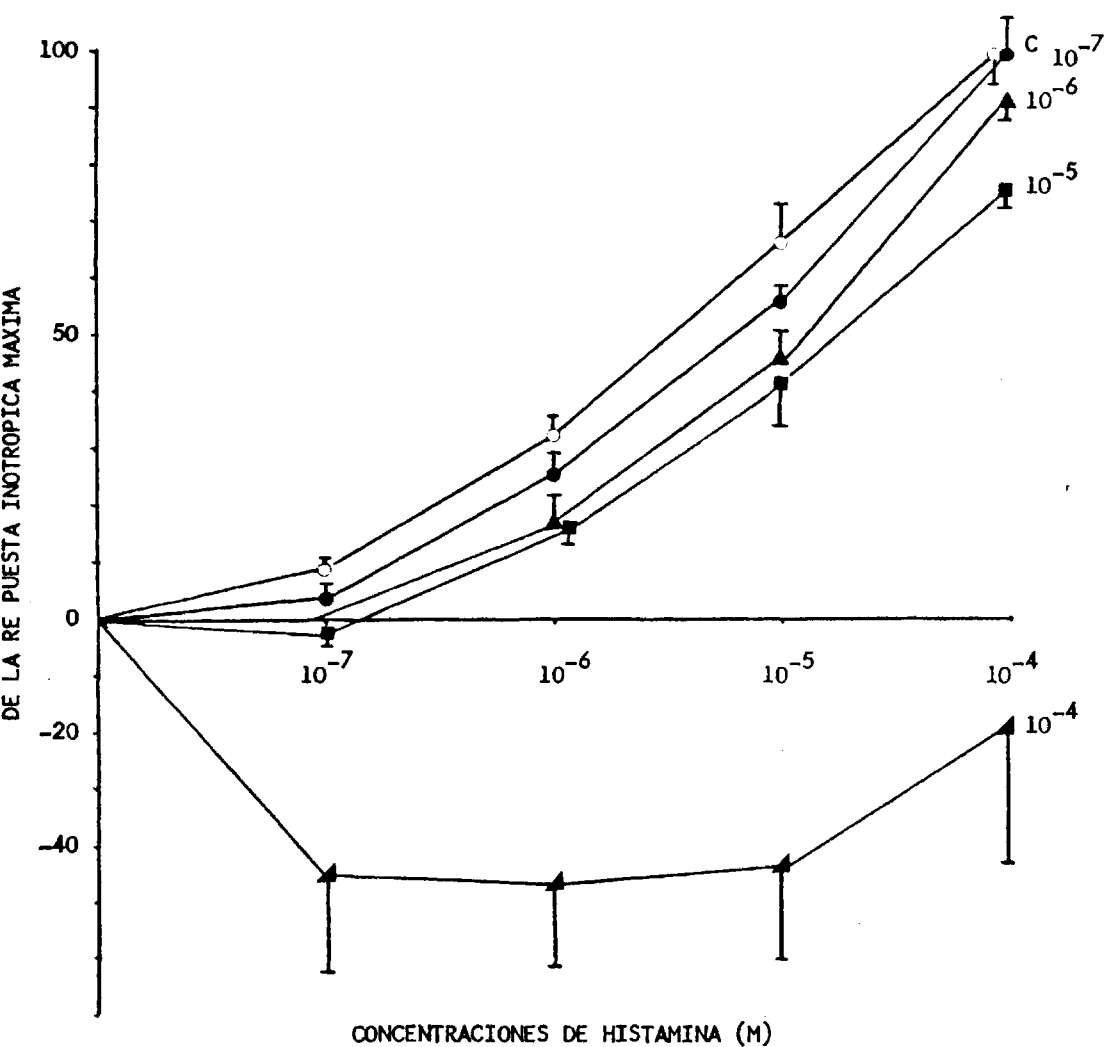


Fig. 10.- Efecto de la DIFENHIDRAMINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula derecha espontánea de co-bayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○). CDR a histamina en presencia de 10^{-7} M (●), 10^{-6} M (▲), 10^{-5} M (■) y 10^{-4} M (▼) de DIFENHIDRAMINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las con-

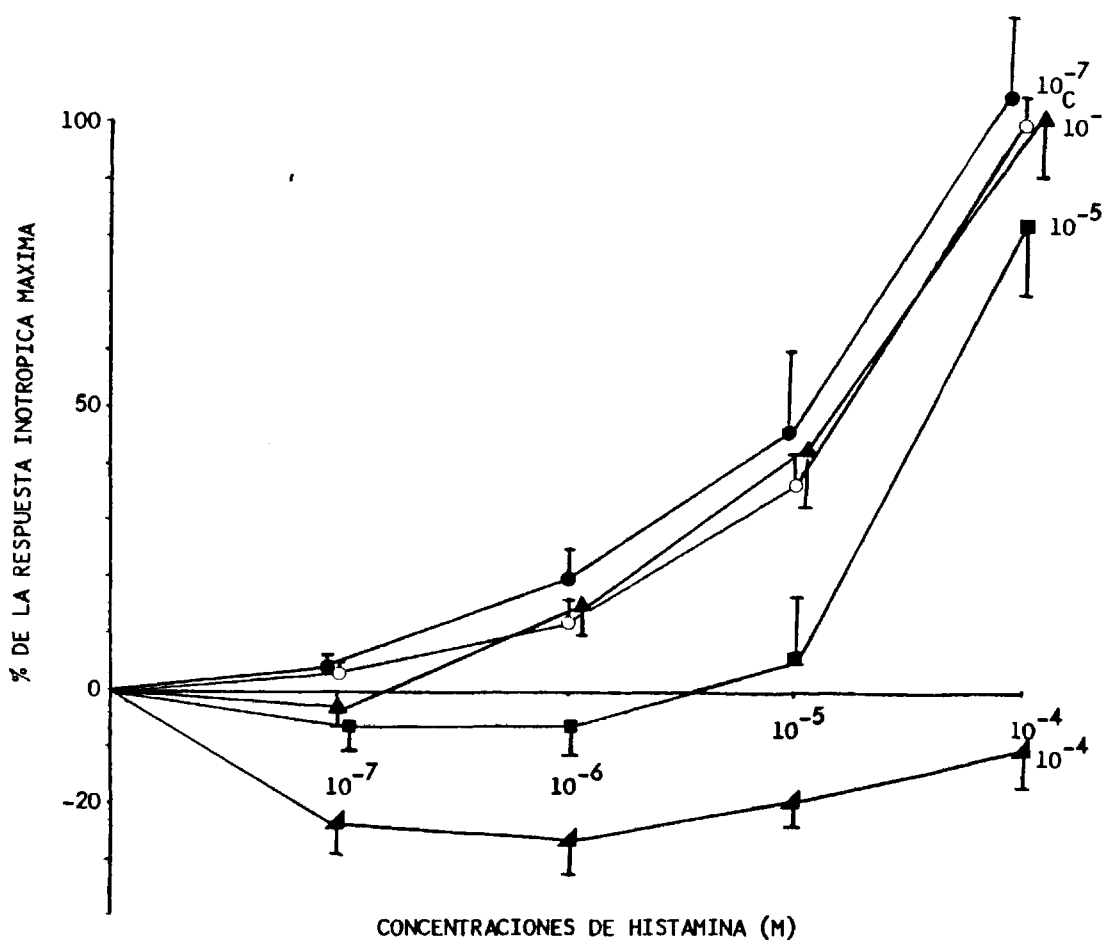


Fig. 11 .- Efecto de la MECLASTINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○). CDR a histamina en presencia de 10⁻⁷M (●), 10⁻⁶M (▲), 10⁻⁵M (■ y 10⁻⁴M (◄) de MECLASTINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

ducian una marcada inhibición de la respuesta contráctil automática basal ($p < 0,05$) y suprimían la respuesta inotrópica positiva de la histamina. (figuras 8 ,9 ,10 y 11) .

En aurículas izquierdas (figs. 12-15) se observaba una depresión progresiva de las respuestas contráctiles inducidas por histamina, muy similar a la que acabamos de describir. Sin embargo y con excepción de la meclastina, los restantes fármacos a concentración de $10^{-4}M$ no producían depresión alguna ($p > 0,05$) de la respuesta contráctil basal previa a la administración de histamina, aunque si suprimían su acción inotrópica positiva.

3.3. Efectos de los antihistamínicos H_2 sobre la respuesta contráctil a histamina en la aurícula aislada de cobayo (Figs.16 y 17).

A diferencia de los que acabamos de describir sobre el efecto inotrópico de los antihistamínicos H_1 , la cimetidina no bloquea la respuesta inotrópica positiva inducida por histamina, tanto en aurícula derecha automática, como en la izquierda, conducida por estímulo eléctrico; más aún en la aurícula izquierda la cimetidina ($10^{-4}M$) no producía cambios significativos en la respuesta inotrópica de la histamina, e incluso con concentraciones de $10^{-6}M$ y $10^{-5}M$ potenciaba ($p < 0,05$) esta respuesta inotrópica posi-

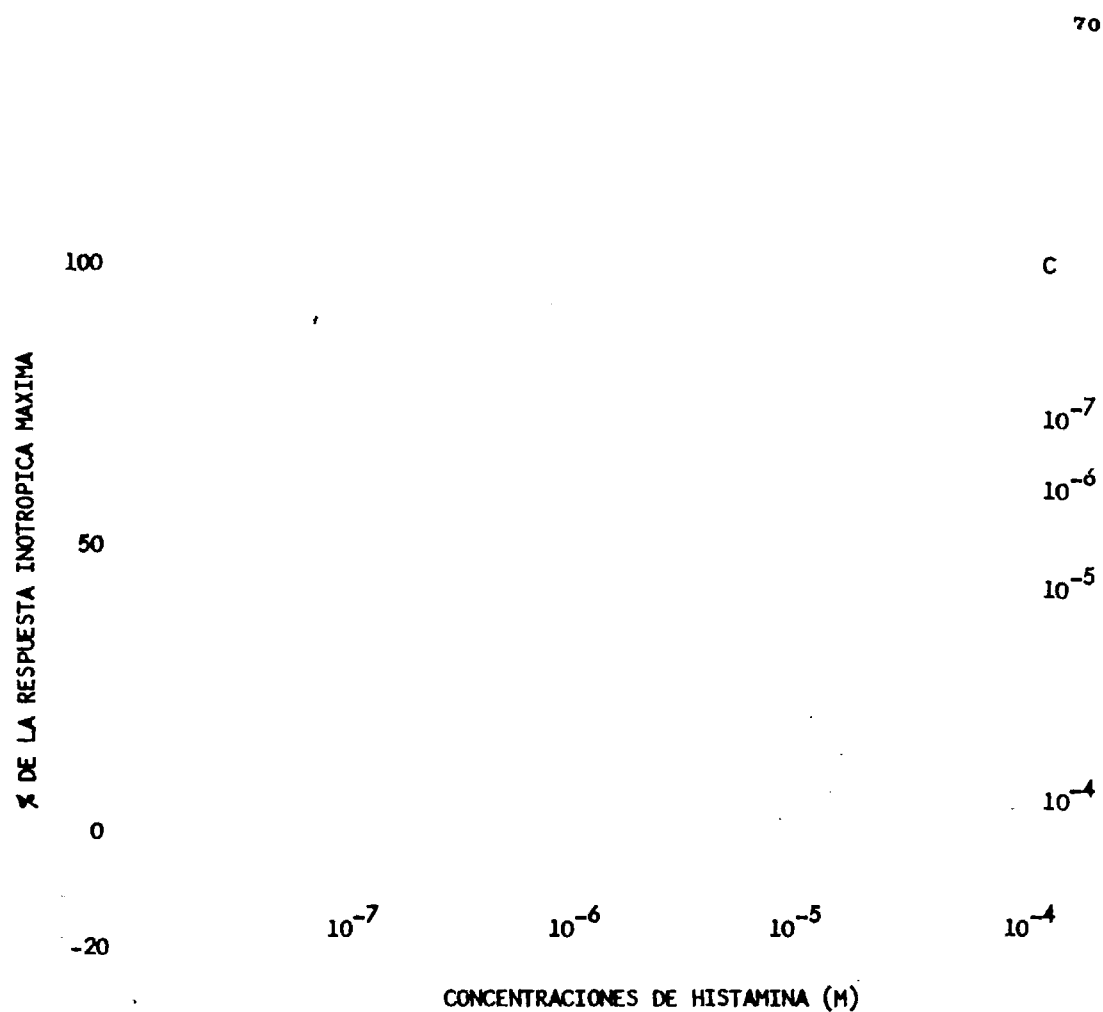


Fig.12 .- Efecto de la ANTAZOLINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula izquierda estimulada eléctricamente de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (O). CDR a histamina en presencia de 10^{-7} M (●), 10^{-6} M (▲), 10^{-5} M (■), y 10^{-4} M (▲) de ANTAZOLINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

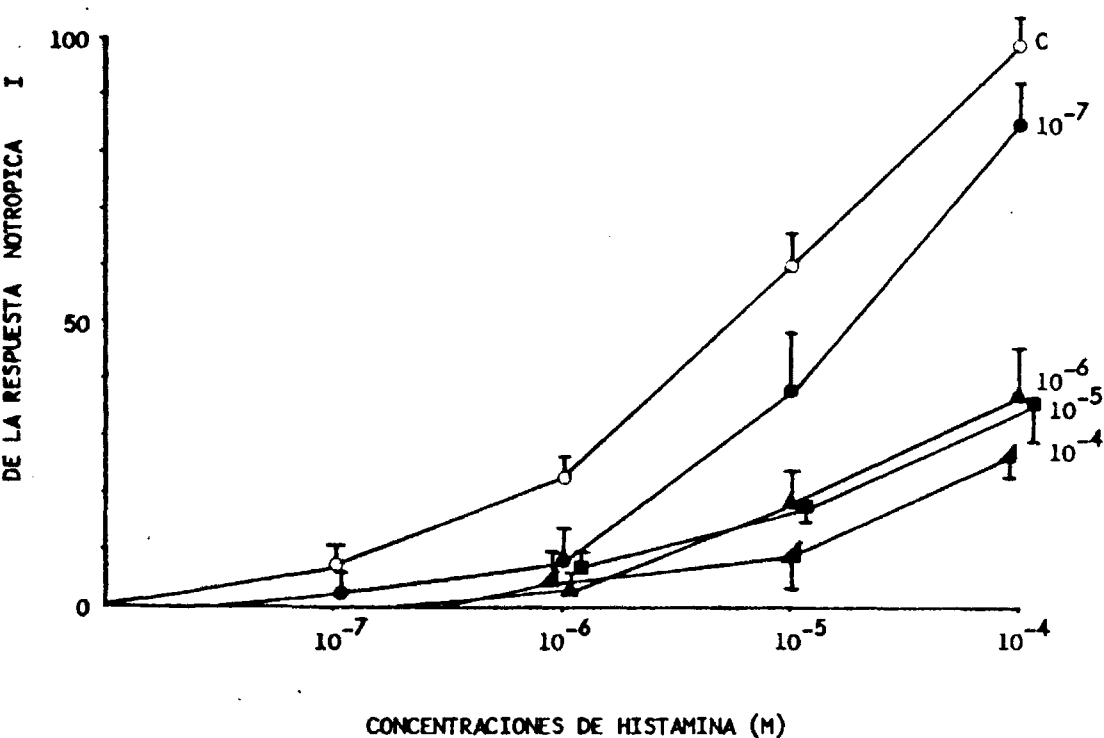


Fig. 13 .- Efecto de la D-CLORFENIRAMINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula izquierda estimulada eléctricamente de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (O). CDR a histamina en presencia de 10^{-7} M (●), 10^{-6} M (▲), 10^{-5} M (■) y 10^{-4} M (◆) de D-CLORFENIRAMINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error estándar de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual de la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

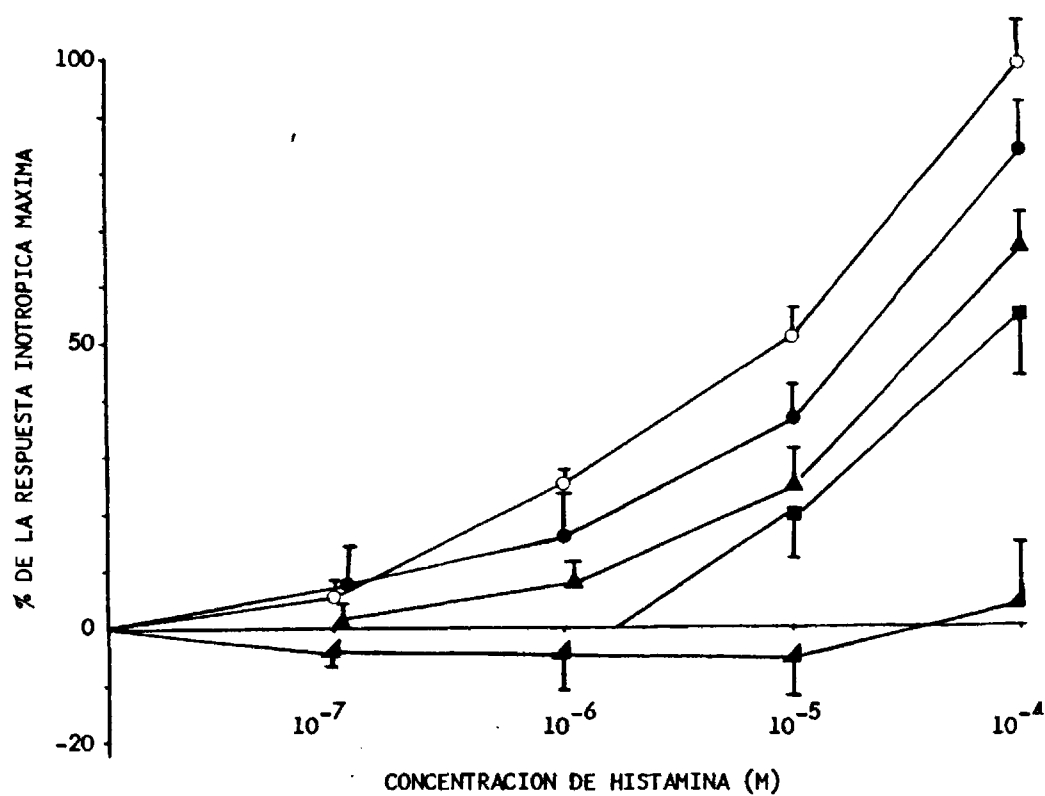


Fig. 14.- Efecto de la DIFENHIDRAMINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en aurícula izquierda estimulada eléctricamente de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○), CDR a histamina en presencia de 10⁻⁷M (●), 10⁻⁶M (▲), 10⁻⁵M (■) y 10⁻⁴M (▼) de DIFENHIDRAMINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

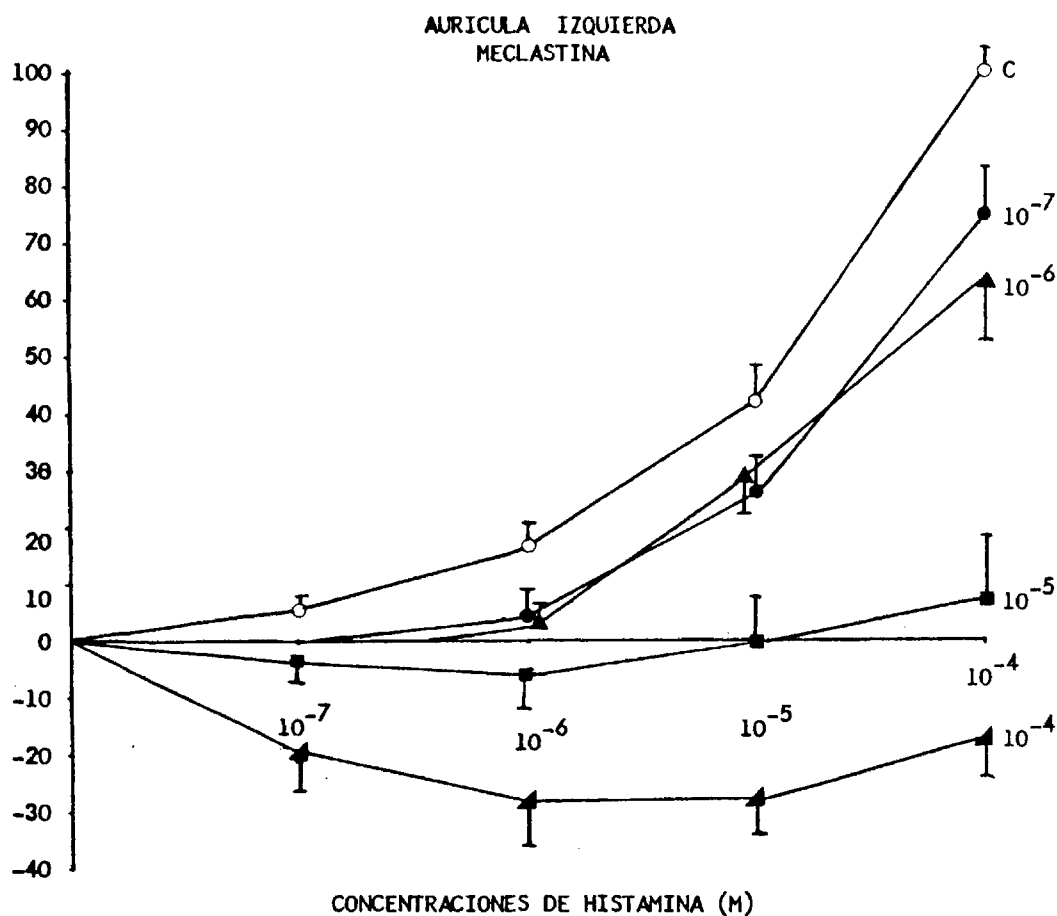


Fig. 15 .- Efecto de la MECLASTINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula izquierda estimulada eléctricamente de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○). CDR a histamina en presencia de 10⁻⁷M (●), 10⁻⁶M (▲), 10⁻⁵M (■) y 10⁻⁴M (▼) de MECLASTINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

tiva. En la aurícula derecha en ningún caso se observó depresión de la respuesta contráctil en presencia de cimetidina.

3.4. Efectos de los antihistamínicos H_2 sobre la frecuencia contráctil en la aurícula derecha (Figura 18) .

La cimetidina producía una depresión progresiva de las respuestas cronotrópicas positivas a la histamina que eran prácticamente suprimidas con concentraciones de 10^{-4} M del fármaco. Sin embargo no se pudo demostrar que tras la administración de cimetidina se deprimiese de forma significativa la frecuencia sinusal basal.

Para resumir los efectos que acabamos de describir de los antihistamínicos H_1 y H_2 en los apartados anteriores, hemos comparado la potencia de los mismos en la Tabla 3 . La potencia de estos fármacos expresada como ID_{50} (concentración de antihistamínico que reduce la respuesta máxima de la histamina en un 50%). Según nuestros experimentos la meclastina sería el fármaco más potente para deprimir el efecto cronotrópico positivo de la histamina. Sobre el efecto inotrópico positivo en la aurícula izquierda, la d-clorfeniramina y la meclastina son los fármacos más activos, mientras que en la aurícula derecha no existen dife-

rencias significativas entre los diversos antihistamínicos H_1 estudiados. Vease como sobre el inotropismo auricular la cimetidina presenta un $ID_{50} > 10^{-4}M$, lo que indica su poca efectividad.

3.5. Efectos del propranolol sobre las acciones de la difenhidramina en aurículas aisladas de cobayo.

En otro grupo de experimentos se estudió el efecto de la difenhidramina siguiendo un protocolo similar al descrito, pero en presencia de un beta bloqueante, propranolol a concentración de $3 \times 10^{-6}M$, (figs.19 ,20 y 21). Como puede observarse esta concentración de propranolol produce una muy marcada potenciación de los efectos depresores de la difenhidramina, incluso con concentraciones de $10^{-7}M$. Queda pues claramente demostrado que las acciones depresoras de la difenhidramina se potencian por el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos y que estos no son debidos a la estimulación de estos receptores por el fármaco. El aumento de la fuerza contráctil que se observa en la aurícula derecha a concentraciones de $10^{-7}M$ es facilmente explicable por la disminución coetánea en la frecuencia sinusal que difenhidramina y propranolol producen. Este fenómeno denominado "escalera negativa" (KOCH-WESER y BLINKS, 1963) es típico del miocardio de rata

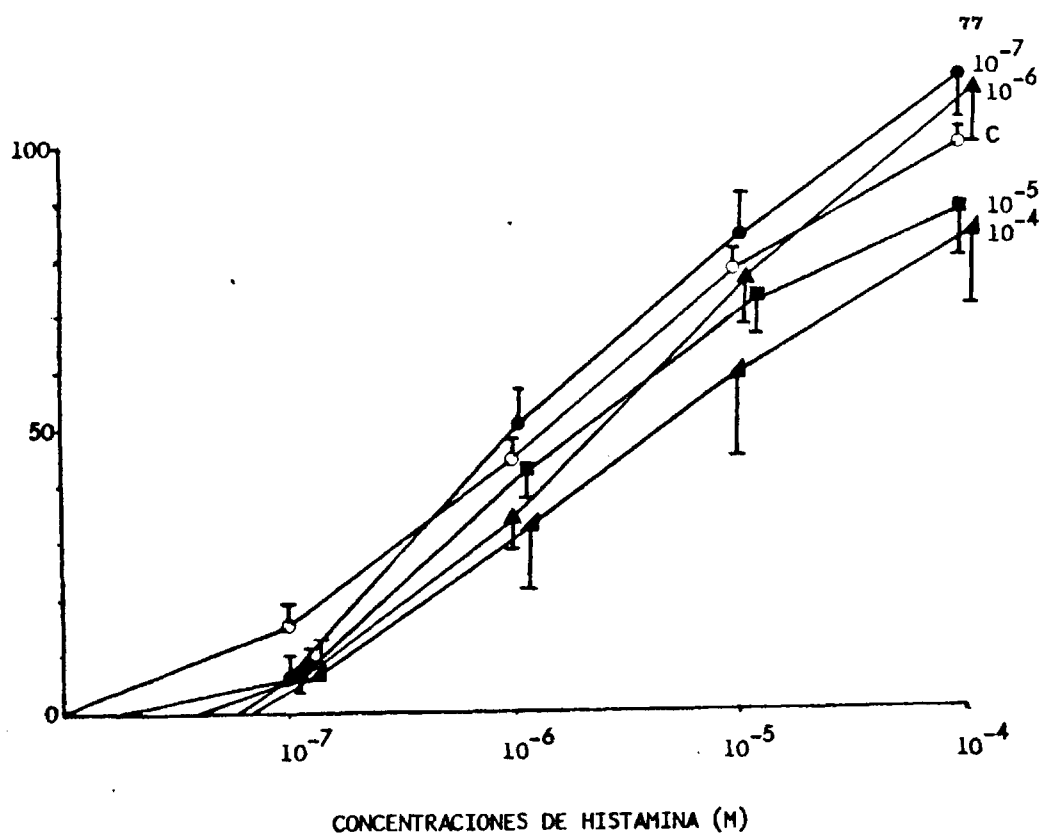


Fig. 16 .- Efecto de la CIMETIDINA sobre la acción inotrópica positiva en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○). CDR a histamina en presencia de 10⁻⁷M (●), 10⁻⁶M (▲), 10⁻⁵M (■) y 10⁻⁴M (▲) de CIMETIDINA. Cada punto representa la media de seis experimentos; las barras verticales representan al error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

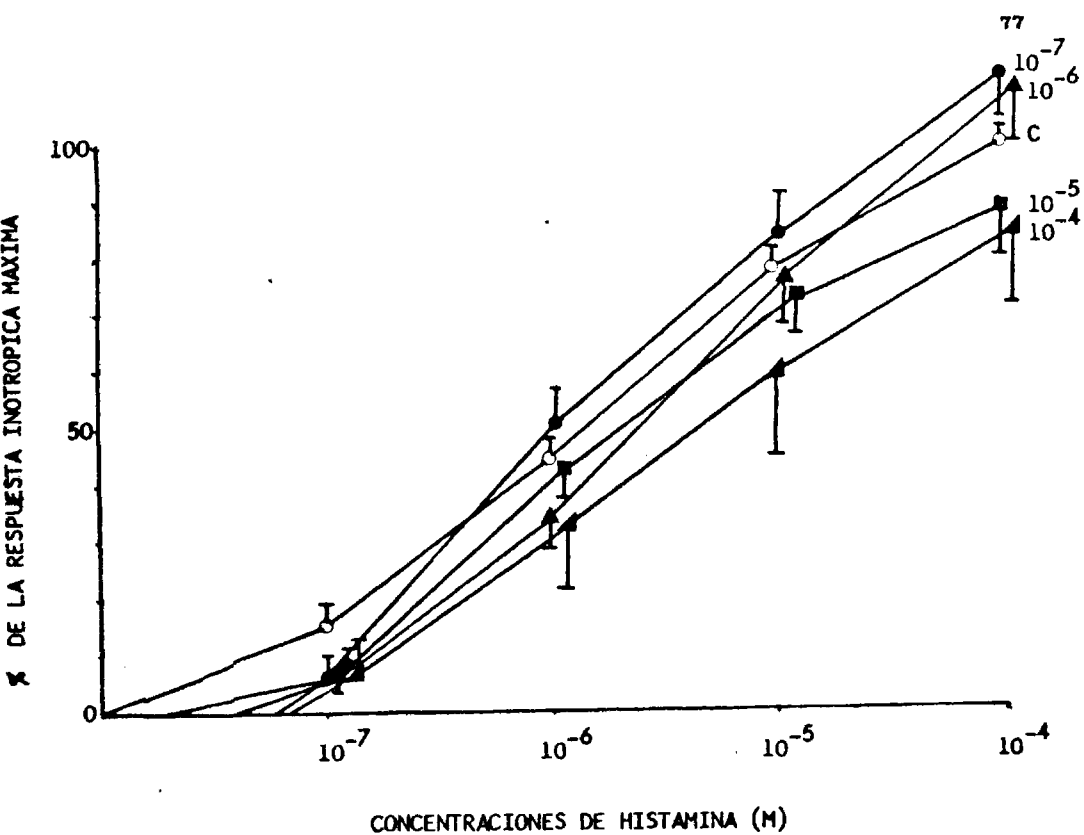


Fig. 16 .- Efecto de la CIMETIDINA sobre la acción inotrópica positiva en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○). CDR a histamina en presencia de 10⁻⁷M (●), 10⁻⁶M (▲), 10⁻⁵M (■) y 10⁻⁴M (▲) de CIMETIDINA. Cada punto representa la media de seis experimentos; las barras verticales representan al error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

TABLA 3

POTENCIA DE DIVERSOS FARMACOS ANTIHISTAMINICOS H₁ Y H₂ SOBRE LOS EFECTOS INOTROPICOS Y CRONOTROPICOS POSITIVOS DE LA HISTAMINA EN AURICULA AISLADA DE COBAYO, CALCULADA SOBRE EL ID₅₀

	Inotropia en auricula derecha	Inotropia en auricula izquierda	Cronotropia en auricula derecha
Antazolina	$5,95 \pm 0,20 \times 10^{-5} M$	$5,50 \pm 0,22 \times 10^{-6} M$	$7,24 \pm 0,25 \times 10^{-5} M$
d-Clorfeniramina	$5,25 \pm 0,15 \times 10^{-5} M$	$5,52 \pm 0,16 \times 10^{-7} M$	$5,22 \pm 0,15 \times 10^{-5} M$
Difenhidramina	$5,20 \pm 0,15 \times 10^{-5} M$	$5,28 \pm 0,26 \times 10^{-5} M$	$5,35 \pm 0,20 \times 10^{-5} M$
Mecloastina	$5,85 \pm 0,13 \times 10^{-5} M$	$5,35 \pm 0,23 \times 10^{-6} M$	$5,45 \pm 0,20 \times 10^{-6} M$
Cimetidina	$> 10^{-4} M$	$> 10^{-4} M$	$5,40 \pm 0,06 \times 10^{-5} M$

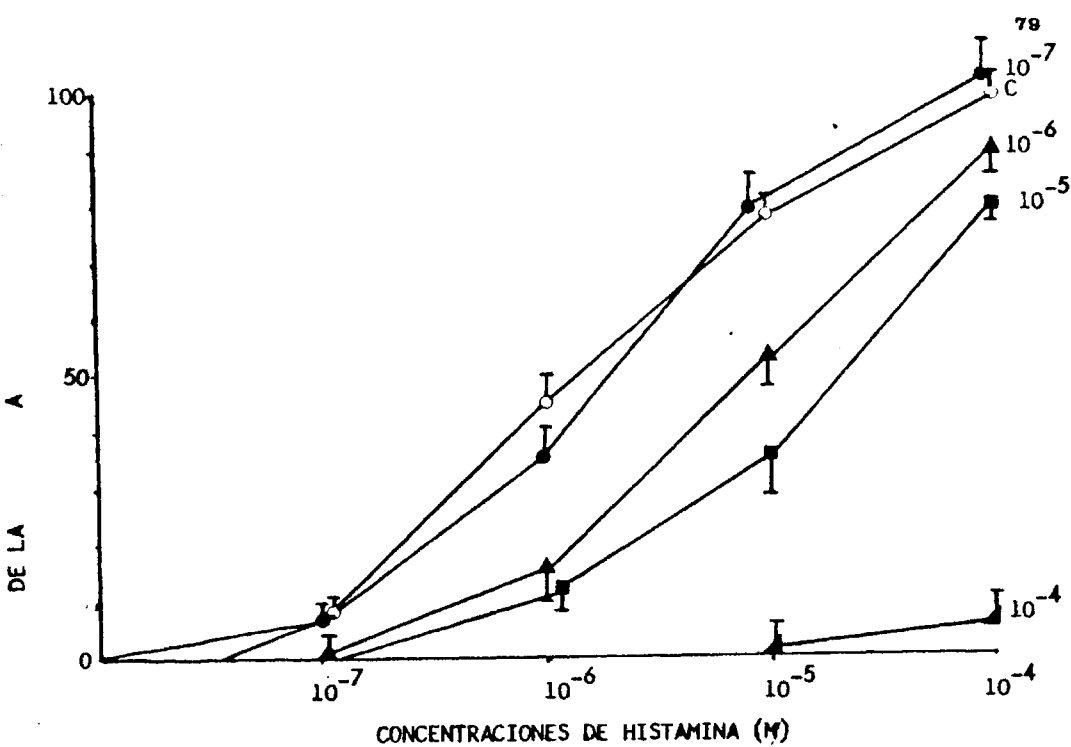


Fig. 18 .- Efecto de la CIMETIDINA sobre la acción cronotrópica positiva inducida por histamina en la aurícula derecha espontánea de cobayo. Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (O). CDR a histamina en presencia de 10^{-7} M (●), 10^{-6} M (▲), 10^{-5} M (■) y 10^{-4} M (▲) de CIMETIDINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media.

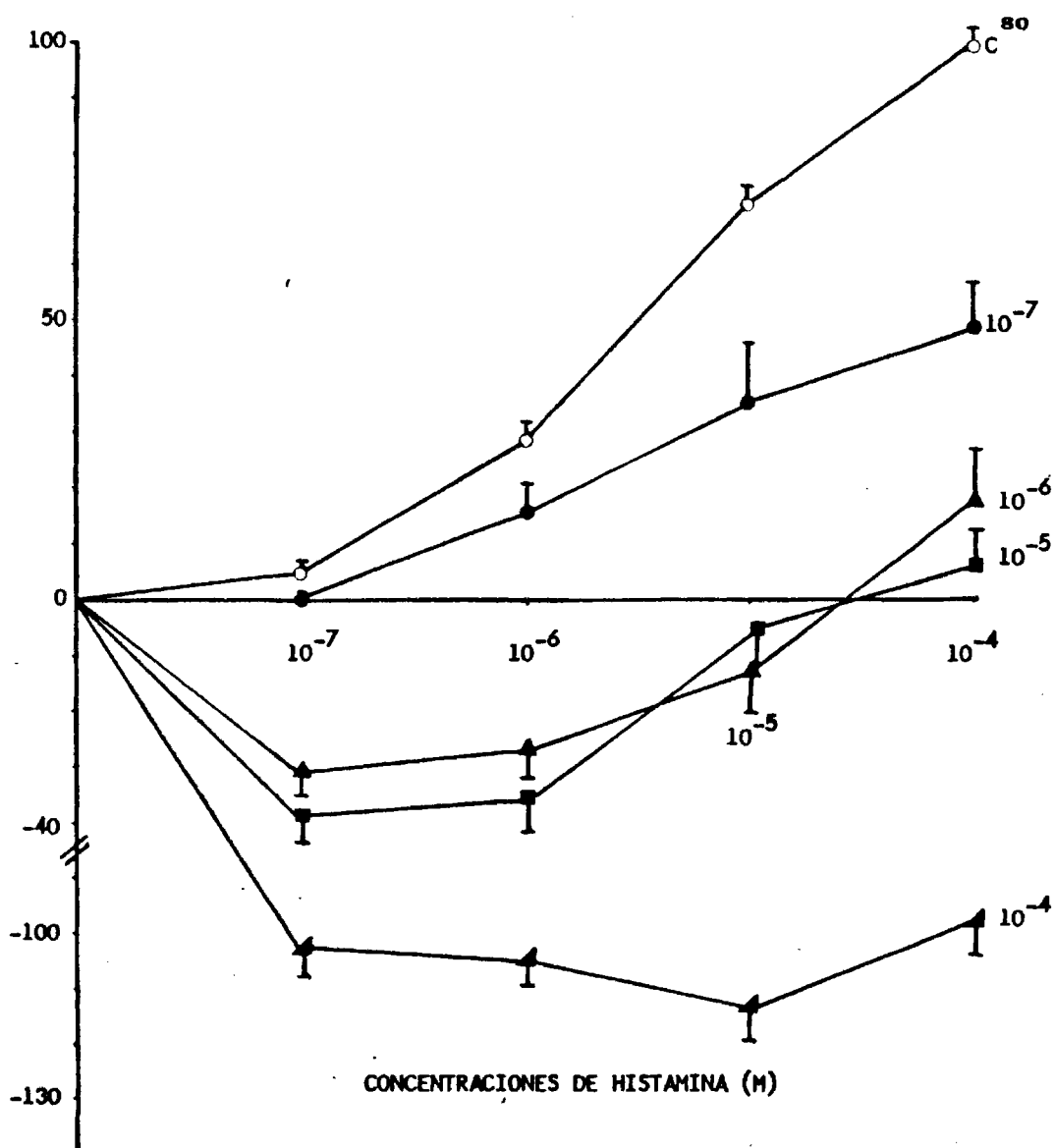


Fig. 19.- Efecto de la DIFENHIDRAMINA sobre la acción cronotrópica positiva inducida por histamina en aurículas derechas espontáneas de cobayo pretratadas con propranolol ($3 \times 10^{-6} M$). Curva de respuesta (CDR) control a histamina (○). CDR a histamina en presencia de $10^{-7} M$ (●), $10^{-6} M$ (▲), $10^{-5} M$ (■) y $10^{-4} M$ (◆) de DIFENHIDRAMINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error estándar de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta cronotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

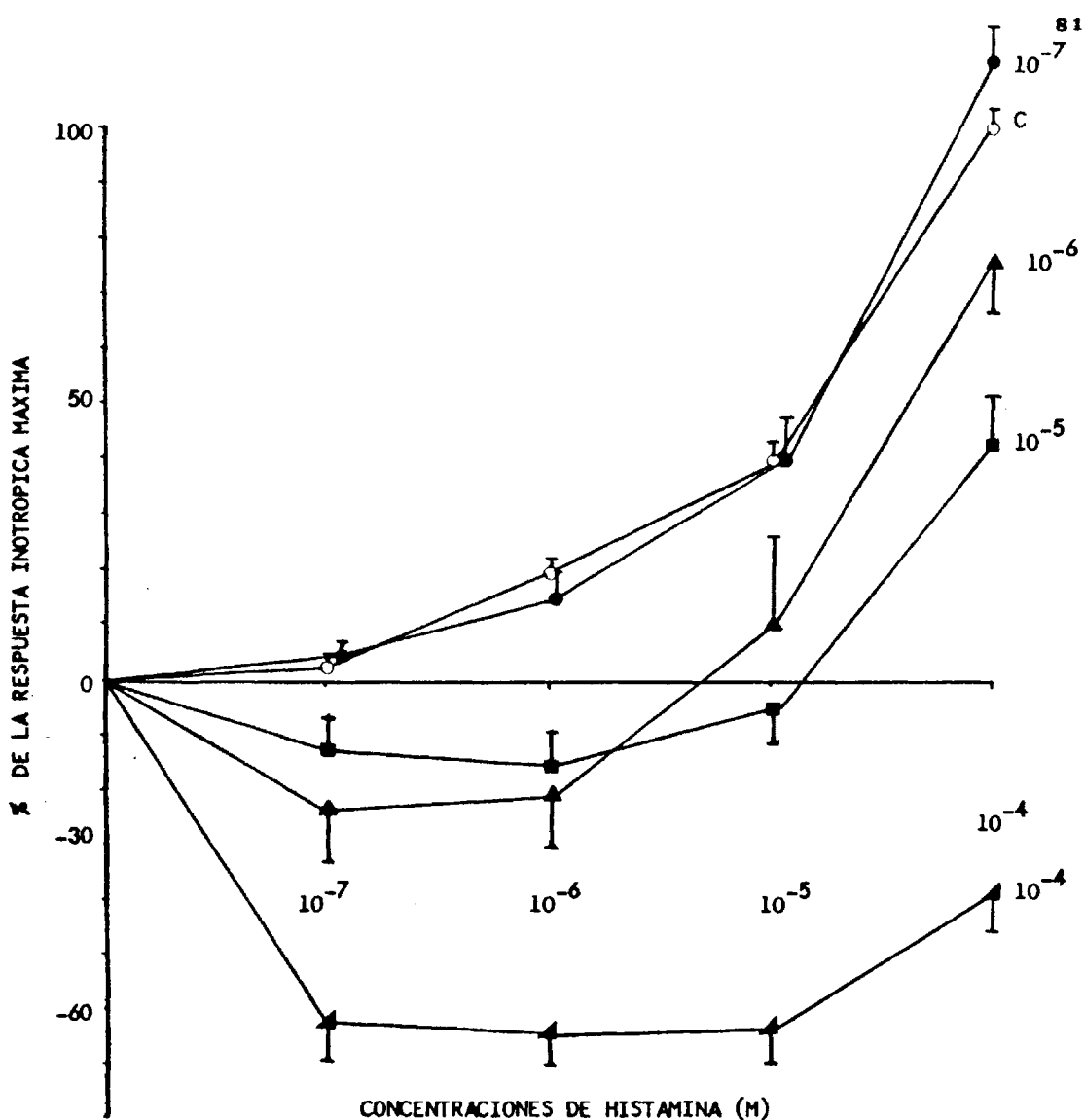


Fig. 20 .- Efecto de la DIFENHIDRAMINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en aurículas derechas espontáneas de conejo pretratadas con propranolol (3×10^{-6} M). Curva de respuesta (CDR) control e histamina (O). CDR e Histamina en presencia de 10^{-7} M (●), 10^{-6} M (▲), 10^{-5} M (■) y 10^{-4} M (▼) de DIFENHIDRAMINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual de la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

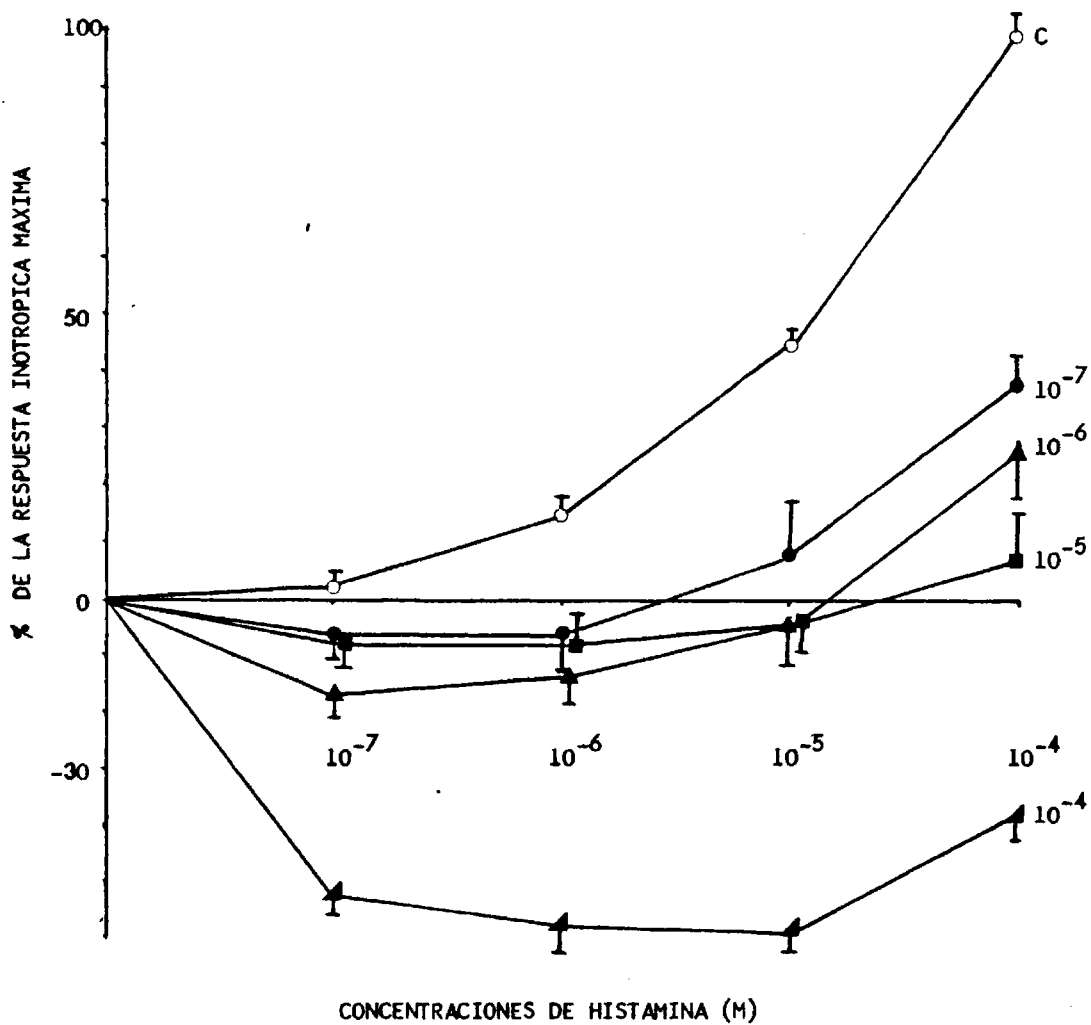


Fig. 21 .- Efecto de la DIFENHIDRAMINA sobre la acción inotrópica positiva inducida por histamina en aurículas izquierdas estimuladas eléctricamente de cobayo pretratadas con propranolol ($3 \times 10^{-6} M$). Curva dosis respuesta (CDR) control a histamina (○). CDR a histamina en presencia de $10^{-7} M$ (●), $10^{-6} M$ (▲), $10^{-5} M$ (■) y $10^{-4} M$ (▼) de DIFENHIDRAMINA. Cada punto representa la media de 6 experimentos; las barras verticales representan el error standard de la media. En ordenadas se representa el cambio porcentual en la respuesta inotrópica máxima y en abscisas las concentraciones de histamina (M).

y de cobaya.

3.5. Efecto del propranolol y de la reserpina sobre las acciones cronotrópicas e inotrópicas inducidas por la Burimamida (Tablas 4 y 5).

En otra serie de experimentos hemos utilizado como agonista a la burimamida. Desgraciadamente, fue posible obtener solo una pequeña cantidad de éste fármaco, por lo que el estudio con éste antihistamínico H_2 no pudo ser continuado. La burimamida, $10^{-7}M$ - $10^{-4}M$, (Tabla 4) no modificaba la frecuencia espontánea de la aurícula derecha de cobayo, aunque si aumentaba significativamente las respuestas contráctiles con concentraciones $\geq 10^{-6}M$. En la aurícula izquierda, la burimamida no alteraba significativamente la respuesta contráctil basal (Tabla 5).

En animales pretratados con reserpina (10 mg/kg, 24 h antes de realizar el experimento), la burimamida tampoco modificaba la frecuencia auricular; si se observaba por el contrario tras la reserpinización un aumento muy significativo de la fuerza contráctil basal ($p < 0.001$), aunque no había diferencias significativas en éste parámetro tras la administración de sucesivas concentraciones de burimamida (Tabla 5).

TABLA 4 Efecto de la BURIMAMIDA sobre las respuestas inotrópicas y cronotrópicas de la aurícula derecha de cobayo en preparaciones control y reserpinizadas.

BURIMAMIDA	I N O T R O P I S M O		C R O N O T R O P I S M O	
	CONTROL	RESERPINIZADA	CONTROL	RESERPINIZADA
10^{-7}	99.4 ± 1.5	114.2 ± 3.7	100.7 ± 2.7	103.1 ± 2.1
10^{-6}	104.8 ± 1.7^a	115.1 ± 3.4	103.8 ± 2.8	100.6 ± 3.2
10^{-5}	107.5 ± 1.5^b	122.5 ± 4.2	100.0 ± 4.4	100.2 ± 1.8
10^{-4}	109.3 ± 4.4^c	118.0 ± 3.5	97.5 ± 6.8	93.7 ± 2.0

Los resultados expresan el % de la respuesta inotrópica (ó cronotrópica) máxima y representan la media aritmética (\bar{x}) y el error standard de la media (E.S.M.) de cada grupo de experimentos (n=6).

a: $p < 0.05$

b: $p < 0.01$

c: $p < 0.001$

TABLA 5 Efecto de la BURIMAMIDA sobre la acción inotrópica de la aurícula izquierda de cobayo en preparaciones control y pretratados con propanolol

BURIMAMIDA	CONTROL	PROPANOLOL		
		$10^{-6}M$	$10^{-5}M$	$10^{-4}M$
10^{-7}	102.2 ± 3.8	84.8 ± 2.3	79.6 ± 4.6	30.2 ± 2.1
10^{-6}	105.2 ± 1.1	79.4 ± 4.2	62.1 ± 5.0	28.2 ± 3.2
10^{-5}	111.0 ± 5.6	75.0 ± 5.1^a	57.2 ± 4.6^a	26.7 ± 1.6
10^{-4}	107.5 ± 6.8	65.8 ± 2.9^c	44.2 ± 1.9^c	25.1 ± 2.3

Los resultados expresan el % de la respuesta inotrópica máxima y representan la media aritmética (\bar{x}) y el error standard de la media (E.S.M.) de cada grupo de experimentos (n=6).

a: $p < 0.05$

c: $p < 0.001$

En aurícula izquierda conducida electricamente, la burimamida no producía cambios significativos en la fuerza contractil. El pretratamiento con propranolol (10^{-6} M, 10^{-5} M y 10^{-4} M) producía una disminución concentración-dependiente en la fuerza contráctil registrada ($p < 0.01$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$, respectivamente). La burimamida producía una depresión de la contracción cuando las preparaciones habían sido pretratadas con concentraciones de propranolol comprendidas entre 10^{-6} M y 10^{-5} M, pero no producía cambio alguno en aquellas pretratadas con 10^{-4} M (Tabla 5), lo que podría ser atribuido a la gran depresión que previamente había producido en las preparaciones éste beta bloqueante adrenérgico.

Todos estos resultados sugieren que la acción de los antihistamínicos H_2 en el miocardio de cobaya no sería dependiente de la presencia y/o de la liberación de catecolaminas desde los terminales simpáticos auriculares.

B) EXPERIMENTOS IN VIVO.

1. Modificaciones en el ECG inducidas por el Cl_2Ca 100 mg/kg/min (Tabla 6). El Cl_2Ca origina en la rata una rápida inhibición de la frecuencia sinusal (bradicardia con aumento del intervalo PR, disminución del espacio ST, alteraciones en la onda T y finalmente bloqueo AV), seguido al cabo de 60-80 seg de un aumento de la excitabilidad ventricular, que se manifiesta por la aparición de extrasístoles, taquicardia y fibrilación que es seguida de una nueva inhibición, que conduce a la parada cardíaca al cabo de 150-175 seg de iniciada la perfusión. (Figura 22).

La difenhidramina (2 mg/kg) prolongaba significativamente el tiempo de aparición del cuadro de bloqueo A-V, así como la aparición de extrasístoles y taquicardia ventricular; la difenhidramina también prolongaba significativamente ($p < 0,05$) el tiempo de supervivencia de los animales (desde 160 a 210 seg). Por el contrario la cimetidina (20 mg/kg) prolongaba el tiempo de aparición del bloqueo A-V completo, pero acortaba el tiempo de supervivencia del animal ($p < 0,05$) desde 160 a 120 seg. Otro hecho característico es que tras ambos

TABLA 6

EFFECTO DE LA DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO (2 mg/kg) Y DE LA CIMETIDINA CLORHIDRATO (20 mg/kg) EN LAS ARRITMIAS INDUCIDAS POR CLORURO CALCICO (100 mg/kg/min) EN LA RATA ANESTESIADA

Alteración del ECG	Control (n=6)	Difenhidramina (n=6)	Cimetidina (n=6)
Aumento de voltaje	7,7 \pm 1,6	3,5 \pm 1,4 ^a	8,0 \pm 1,0
Bradicardia	14,0 \pm 0,7	55,5 \pm 28,7	14,2 \pm 2,2
Bloqueo AV	33,2 \pm 5,4	134,6 \pm 35,7 ^a	38,0 \pm 4,5
Bloqueo AV completo	70,6 \pm 3,4	193,5 \pm 21,4 ^b	109,5 \pm 10,5 ^b
Extrasistoles ventriculares	70,7 \pm 3,4	119,7 \pm 10,0 ^a	54,6 \pm 9,6
Taquicardia ventricular	76,0 \pm 15,7	119,5 \pm 12,2 ^a	67,0 \pm 11,0
Fibrilación ventricular	140,3 \pm 15,4	-----	-----
Asistolia	161,0 \pm 8,0	209,2 \pm 21,4 ^a	122,0 \pm 10,7 ^a

Todos los valores estan expresados en segundos y representan la media aritmética y el error standard de la media($\bar{x} \pm$ E.S.M.), de cada grupo de experimentos (n).
a = p < 0,05; b = p < 0,001

TABLA 7

EFFECTO DE LA DIFENHIDRAMINA (2 mg/kg) Y DE LA CIMETIDINA (20 mg/kg) EN EL CURSO TEMPORAL DE LAS ARRITMIAS INDUCIDAS POR CLORURO DE MAGNESIO (50 mg/kg/min) EN LA RATA ANESTESIADA

Alteración del ECG	Control (N=6)	Difenhidramina (N=6)	Cimetidina (N=6)
Aumento del voltaje	3,2 ± 1,3	3,0 ± 0,4	5,6 ± 1,2
Bradicardia	11,0 ± 1,4	9,9 ± 1,3	13,5 ± 2,5
Alargamiento de PQ	15,0 ± 1,2	11,5 ± 2,2	-----
Aumento de T	32,3 ± 10,2	7,2 ± 5,2 ^a	5,3 ± 1,8 ^a
Bloqueo AV	72,2 ± 9,4	84,0 ± 8,7	130,2 ± 7,4 ^b
Bloqueo AV completo	83,0 ± 6,0	105,0 ± 8,1 ^a	-----
Asistolia	162,0 ± 20,6	186,5 ± 18,3	145,0 ± 25,0

Todos los valores están expresados en segundos y representan la media aritmética (\bar{x}) y el error standard de la media (E.S.M.) de cada grupo de experimentos (n).

a = P < 0,05 b = P < 0,01

fármacos la muerte del animal por asistolia no iba precedida como en los animales control de fibrilación ventricular (tabla 6, Figura 23).

2. Modificaciones electrocardiográficas inducidas por el Cl_2Mg (50 mg/kg/min., Tabla 7). La administración de Cl_2Mg produce inicialmente en la rata, primeros 10-15 seg., una inhibición de la frecuencia sinusal (bradicardia con alargamiento progresivo del intervalo PQ). Posteriormente aparece un cuadro de bloqueo A-V completo que conduce a la parada cardíaca. Muy rara vez se observaron en nuestros experimentos la aparición de algún extrasístole durante la fase de bloqueo AV. (Figura 24).

La difenhidramina y la cimetidina no protegen frente a la bradicardia inducida por el Cl_2Mg si bien retardan la aparición de bloqueos A-V completos. Sin embargo, ambos fármacos no modifican el tiempo de muerte del animal (Tabla 7, Figura 25).

3. Modificaciones electrocardiográficas inducidas por el Cl_2Ba (50 mg/kg/min., Tabla 8). El Cl_2Ba produce en la rata signos de espasmo coronario (inversión ó aumento de T, alarga-

TABLA 8

EFFECTO DE LA DIFENHIDRAMINA (2 mg/kg) Y DE LA CIMETIDINA (20 mg/kg) EN EL CURSO TEMPORAL DE LAS ARRITMIAS INDUCIDAS POR CLORURO DE BARIO (50 mg/kg/min) EN LA RATA ANESTESIADA

Alteración del ECG	Control (n=6)	Difenhidramina (n=6)	Cimetidina (n=6)
Aumento de voltaje	10,2 ± 1,0	4,5 ± 0,5 ^c	5,3 ± 0,6 ^c
Alargamiento de PQ y QT	10,2 ± 1,0	5,0 ± 0,5 ^c	5,0 ± 1,0 ^c
Aumento de QRS	10,2 ± 1,0	5,0 ± 0,5 ^c	18,5 ± 8,1
Extrasístoles ventriculares	23,5 ± 0,6	26,6 ± 0,6 ^b	51,2 ± 16,6 ^a
Taquicardia ventricular	24,5 ± 0,9	25,3 ± 0,3	----
Fibrilación ventricular	27,7 ± 1,6	29,0 ± 1,0	57,7 ± 17,1
Asistolia	123,0 ± 2,3	154,0 ± 13,4 ^a	232,5 ± 35,9 ^a

Todos los valores están expresados en segundos y representan la media aritmética (\bar{x}) y el error standard de la media (E.S.M.) de cada grupo de experimentos (n).

a = P < 0,05

b = P < 0,01

c = P < 0,001

miento de los segmentos PQ y QT) y gran alteración del ritmo cardíaco tales como bradicardia durante los primeros 30-60 seg, bloqueo A-V, extrasístoles y fibrilación ventriculares. La muerte por asistolia tiene lugar a los 120-130 seg de iniciada la perfusión. (Figura 26)

Tanto la difenhidramina (2 mg/kg) como cimetidina (20 mg/kg) aceleran todos los signos indicativos de espasmo coronario ($p < 0.05$), y enlentecen tanto la aparición de extrasístoles ventriculares como el tiempo de fallecimiento del animal ($p < 0.05$). (Ver Figuras 27 y 28)

4. Modificaciones electrocardiográficas producidas por el CLK (50 mg/kg/min, tabla 9). El CLK produce en la rata durante los primeros 15-30 seg de iniciada la infusión alteraciones de la onda P (aplanamiento) y de la onda T (aplanamiento o inversión) ,seguidos de ensanchamiento del QRS. A continuación y durante los siguientes 80-90 seg. aparecen extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular que se acompañan de bloqueo de la conducción A-V. El aumento de la frecuencia ventricular desemboca posteriormente, a los 123 seg., en

TABLA 9

EFFECTO DE LA DIFENHIDRAMINA (2 mg/kg) Y DE LA CIMETIDINA (20 mg/kg) EN EL CURSO TEMPORAL DE LAS ARRITHIAS INDUCIDAS POR CLORURO POTASICO (50 mg/kg/min) EN LA RATA ANESTESIADA.

Alteración del ECG	Controles (n=6)	Difenhidramina (n=6)	Cimetidina (n=6)
Aumento de PQ	14,2 ± 0,6	16,6 ± 0,9	-----
Aplanamiento de T y P	16,4 ± 0,9	-----	-----
Ensanchamiento del QRS	47,5 ± 12,5	10,6 ± 3,3 ^b	15,5 ± 3,2 ^b
Aumento de voltaje	61,4 ± 10,6	-----	-----
Extrasístoles ventriculares	82,2 ± 10,7	93,5 ± 10,8	-----
Taquicardia ventricular	92,0 ± 10,8	94,0 ± 7,2	-----
Bloqueo auriculo-ventricular	97,0 ± 13,3	68,0 ± 11,4	62,0 ± 3,6
Taquicardia ventricular paroxística	123,3 ± 21,6	120,0 ± 10,1	-----
Fibrilación ventricular	192,5 ± 27,5	-----	-----
Asistolia	333,6 ± 17,1	340,0 ± 72,1	372,0 ± 35,8

Todos los valores están expresados en segundos y representan la media aritmética (\bar{x}) y el error standard de la media (E.S.M.) de cada grupo de experimentos (n).

b = P < 0,01

un cuadro de taquicardia ventricular paroxística o de fibrilo-flutter, entre los que se intercalan pausas de asistolia. La muerte del animal tiene lugar por fibrilación ventricular y posterior asistolia al cabo de 300-350 seg. de iniciada la perfusión. (Figura 29).

Como puede observarse en la Tabla 9, el pretratamiento con difenhidramina (2 mg/kg) ó con cimetidina (20 mg/kg) no produce cambios significativos en la secuencia de alteraciones del ECG que acabamos de describir. Quizás la única característica de interés es que en su presencia la muerte del animal se produce por aistolia que no va precedida de fibrilación ventricular como sucede en los animales control.

5. Modificaciones electrocardiográficas inducidas por aconitina en infusión continua en las ratas. La aconitina (15 ug/kg/min) produce inicialmente extrasístoles polimorfos auriculares y ventriculares seguidos de taquicardia sinusal y de taquicardia ventricular paroxística polimórfica que conduce a la fibrilación ventricular y a la asistolia a los 290-300 seg. y 675 seg. respectivamente, de iniciada la perfusión (Tabla 10 y Figura 30).

TABLA 10

EFFECTO DE LA DIFENHIDRAMINA (2 mg/kg) Y DE LA CIMETIDINA (20 mg/kg) EN EL CURSO TEMPORAL DE LAS ARRITHIAS INDUCIDAS POR ACONITINA (15 µg/kg/min) EN LA RATA ANESTESIADA.

Alteracion del ECG	Control (n=6)	Difenhidramina (n=6)	Cimetidina (n=6)
Aumento de T	-----	-----	48,3 ± 15,2
T.asimétrica	52,0 ± 1,0	28,0 ± 6,4 ^a	-----
Taquicardia	30,0 ± 16,3	50,5 ± 22,5	39,2 ± 11,7
Extrasistoles ventriculares	153,7 ± 22,2	117,0 ± 20,0	107,6 ± 37,6
Taquicardia ventricular	136,5 ± 15,9	126,5 ± 3,5 ^b	100,7 ± 14,3 ^b
Fibrilación ventricular	296,7 ± 30,3	473,5 ± 33,4 ^b	291,6 ± 66,6
Asistolia	675,0 ± 98,3	762,3 ± 87,4	1334,0 ± 144,7 ^c

Todos los valores están expresados en segundos y representan la media aritmética (\bar{x}) y el error standard de la media (E.S.M.) de cada grupo de experimentos (n).

a = P < 0,05 b = P < 0,01 c = P < 0,001

El pretratamiento con difenhidramina (2 mg/kg) no produce cambios significativos en el tiempo de muerte del animal pero sí que retrasaba significativamente ($p < 0.01$) el tiempo de aparición de los extrasístoles ventriculares. La cimetidina (20 mg/kg) sin embargo protegía claramente de los efectos letales de la aconitina y prolongaba muy significativamente ($p < 0.001$) el tiempo de muerte del animal hasta 1330 seg. (tabla 10), no obstante ambos fármacos aceleraban ($p < 0.01$) el tiempo de aparición de los extrasístoles ventriculares.

6. Modificaciones electrocardiográficas inducidas por la asociación cloroformo + adrenalina en el cobayo. La administración de adrenalina (10 μ g/kg, i.v.) en cobayos pretratados 2 minutos antes con cloroformo (3 ml/kg, i.p.) produce rápidamente la aparición de extrasístoles ventriculares, bloqueo parcial ó total A-V, inversión de la onda T, y fibrilación ventricular. Todas estas alteraciones duran unos 60-90 segundos, al cabo de los cuales reaparece un ritmo sinusal similar al control.

La administración de difenhidramina (2 mg/kg) y de

cimetidina (20 mg/kg) suprimía las alteraciones electrocardiográficas que acabamos de describir.

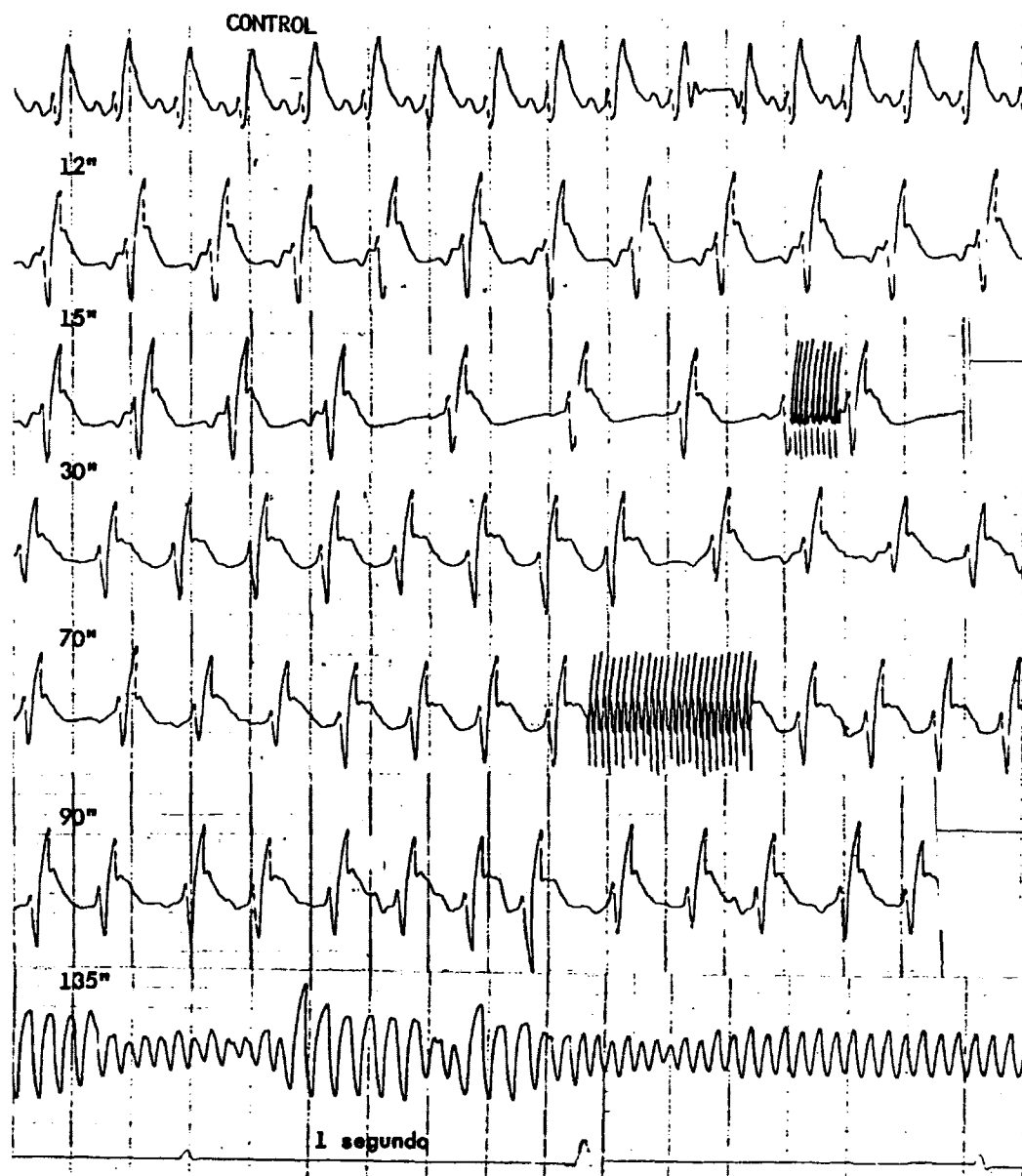


Figura 22.- Modificaciones electrocardiográficas inducidas por la perfusión de Cl_2Ca (100 mg/kg/min.) en la rata anestesiada.

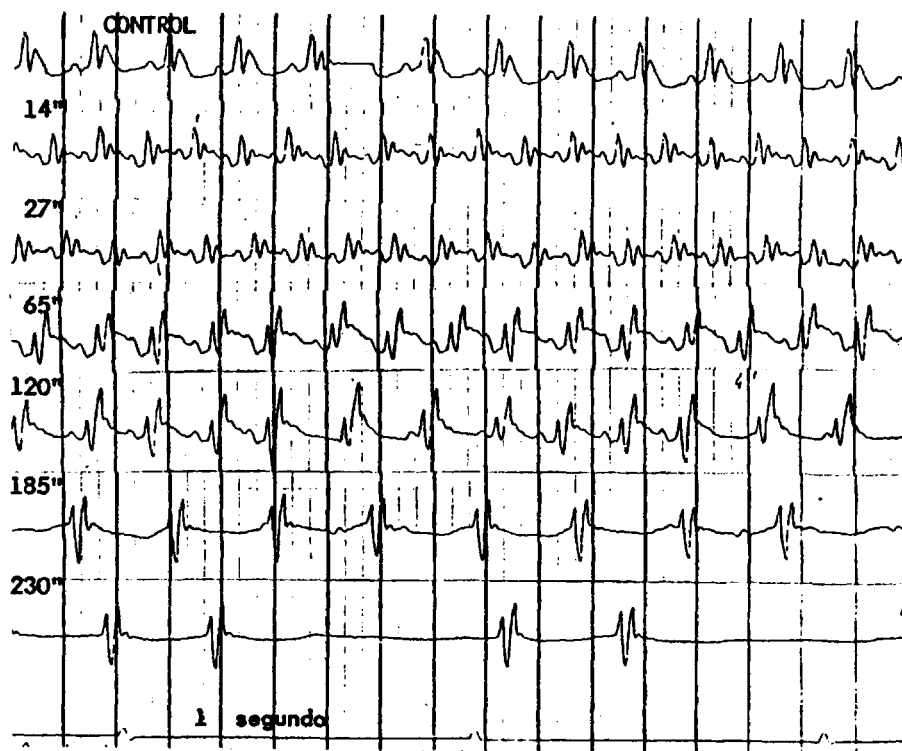


Figura 23.- Efecto de la difenhidramina (2 mg/kg) sobre las alteraciones electrocardiográficas inducidas en la rata por la infusión de cloruro de calcio (100 mg/kg/min.).

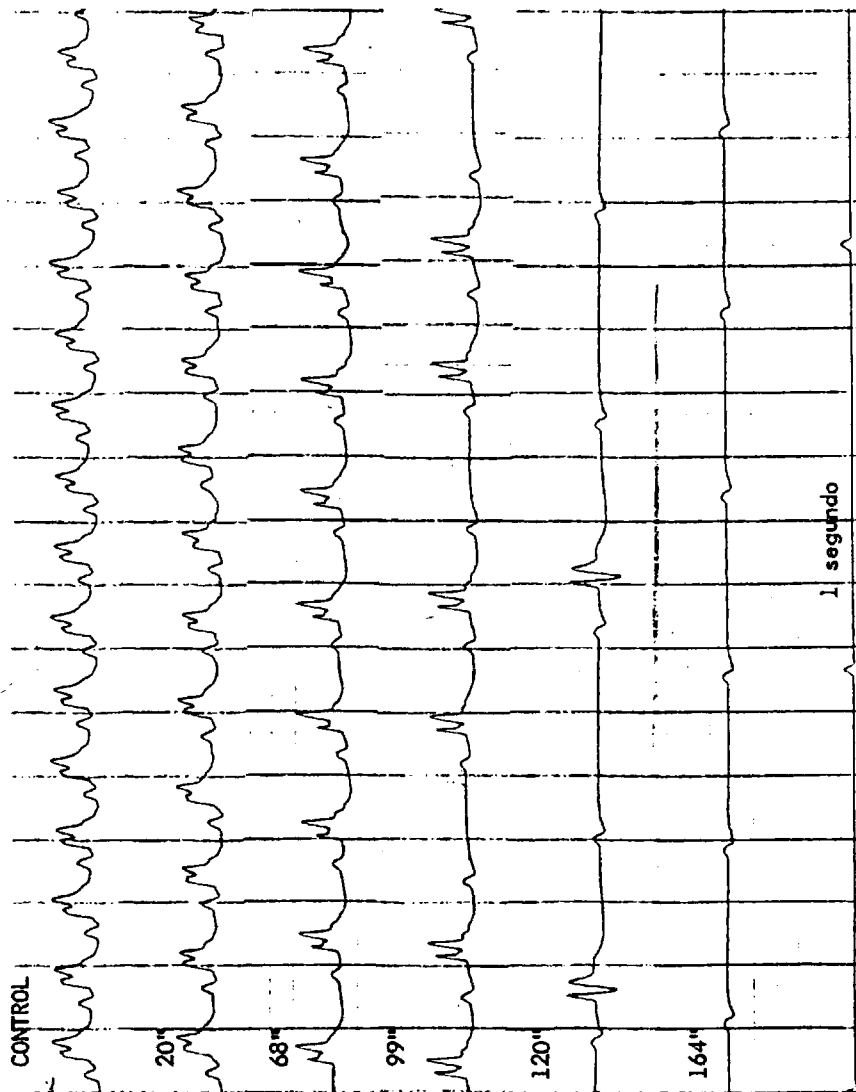


Figura 24.- Modificaciones electrocardiográficas inducidas por la infusión de Cl_2Mg (50 mg/kg/min.) en la rata anestesiada.

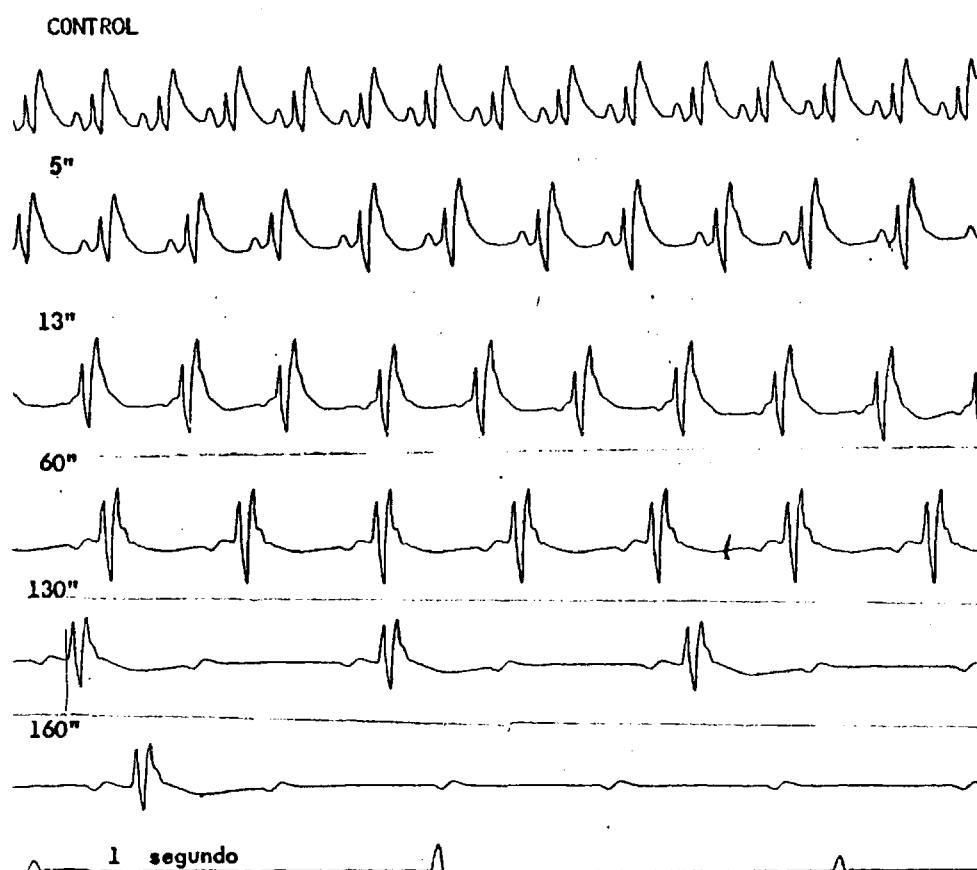


Figura 25.- Efectos de la cimetidina (20 mg/kg) sobre las modificaciones electrocardiográficas inducidas por el Cl_2Mg (50 mg/kg/min) en la rata anestesiada.

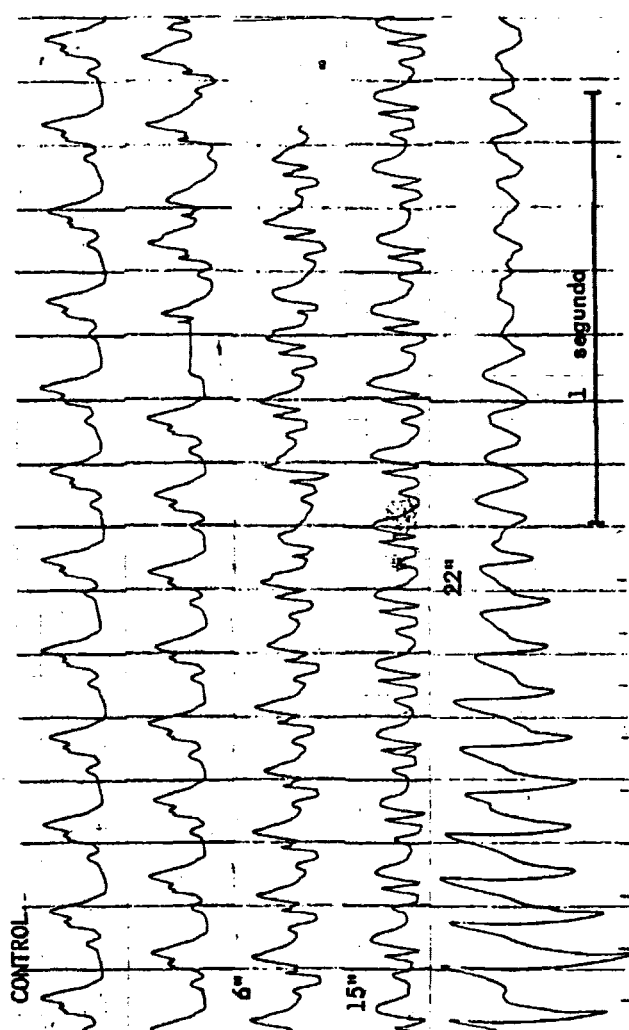


Figura 26.- Modificaciones electrocardiográficas inducidas por la infusión de Cl_2Ba (50 mg/kg/min.) en la rata anes-
tesiada.

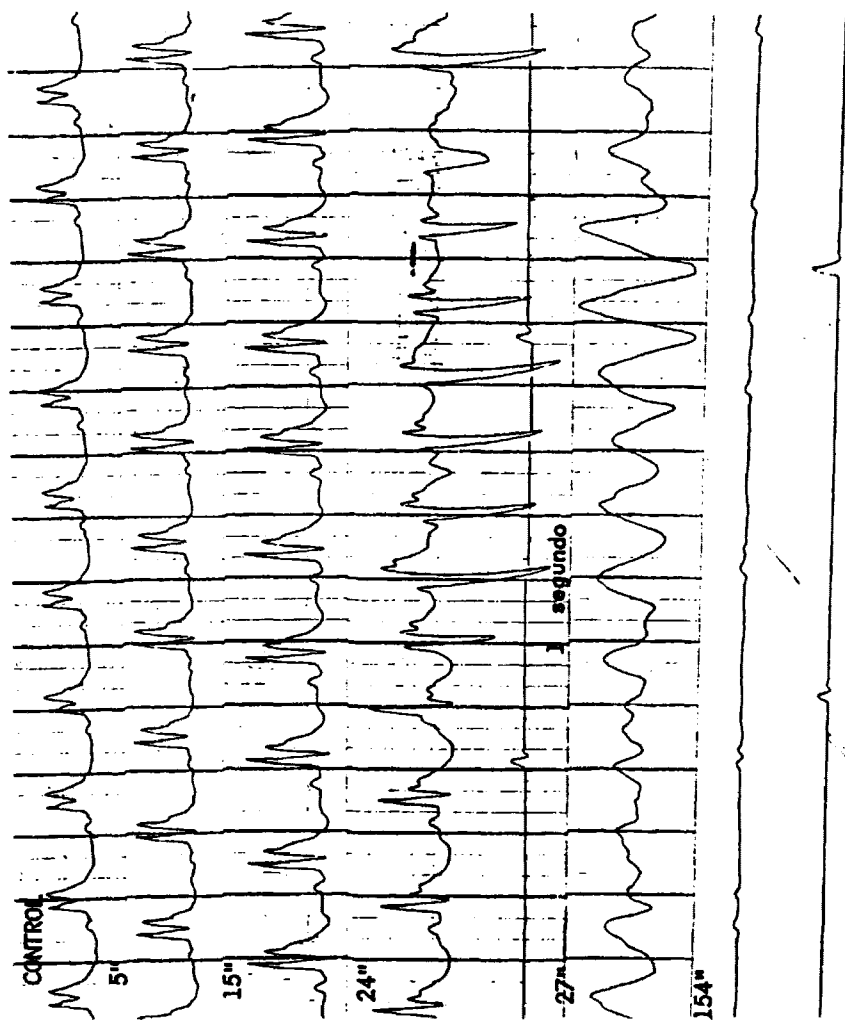


Figura 27.- Efectos de la difenhidramina (2 mg/kg) sobre las modificaciones electrocardiográficas inducidas por la infusión de Cl_2Ba (50 mg/kg/min.) en la rata anestesiada.

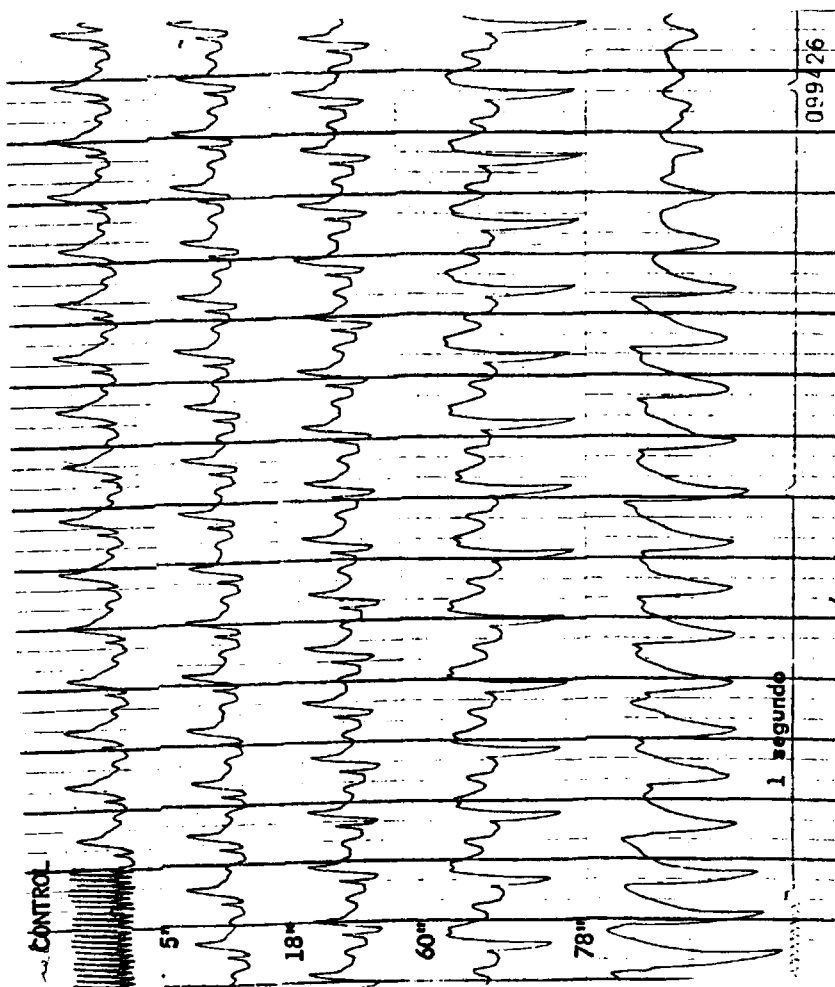


Figura 28.- Efectos de la cimetidina (20 mg/kg) sobre las modificaciones electrocardiográficas inducidas por la infusión de Cl_2Ba (50 mg/kg/min.) en la rata anestesiada.

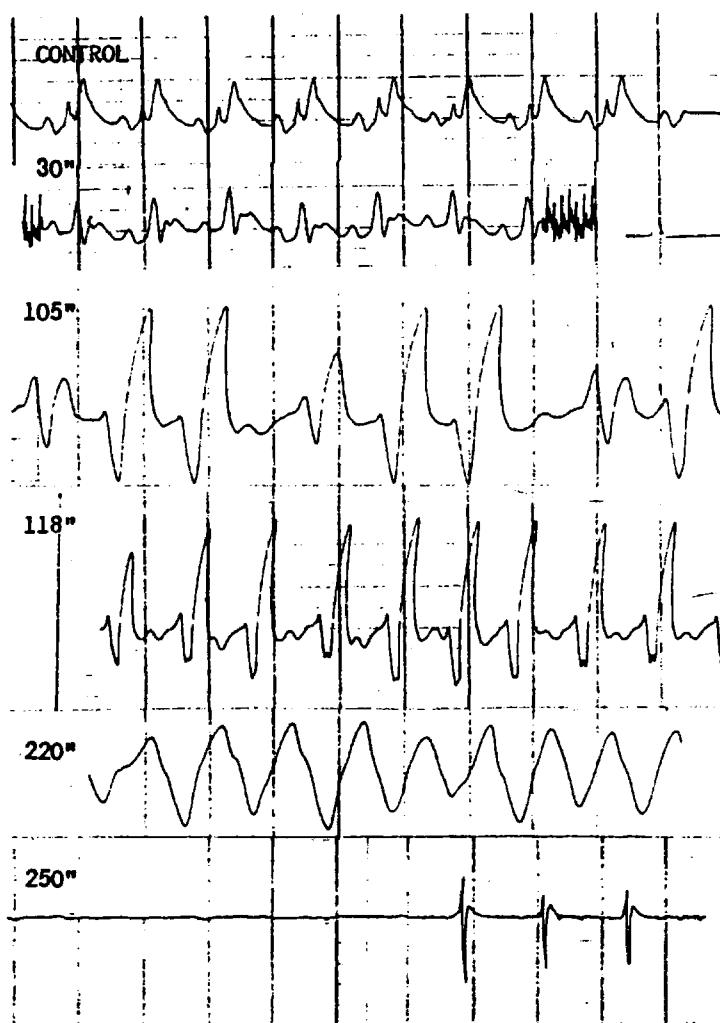


Figura 29.- Modificaciones electrocardiográficas inducidas por la infusión de ClK (50 mg/kg/min) en la rata anestesiada .

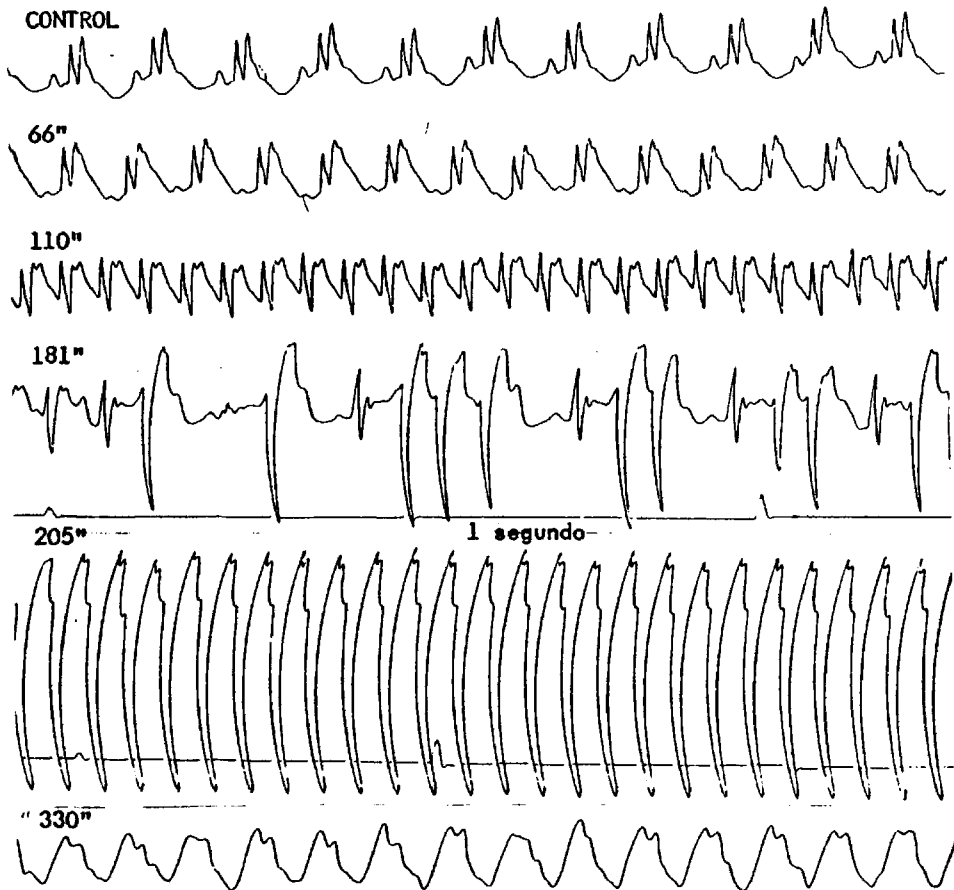


Figura 30.- Modificaciones electrocardiográficas inducidas por la infusión de aconitina (15 $\mu\text{g/kg/min.}$) en la rata anestesiada.

D I S C U S I O N

DISCUSION.

Los resultados que acabamos de describir demuestran que la histamina presenta efectos estimulantes cardíacos, y que éstos pueden ser bloqueados selectivamente por la administración de antihistamínicos H_1 y H_2 . Múltiples estudios han intentado diferenciar e incluso especializar los receptores histamínicos cardíacos utilizando para ello una metodología similar a la nuestra ó bien fármacos agonistas selectivos de los receptores H_1 (PEA) y H_2 (4-metil-histamina). VERMA y cols. (1976) utilizando la aurícula izquierda y el ventrículo derecho de cobayo observaron que la histamina y el PEA producían un efecto inotrópico positivo en la aurícula que era bloqueada por la prometazina pero no por la burimamida. Por el contrario, la histamina y la 4-metilhistamina producían un efecto inotrópico positivo en el ventrículo derecho y un efecto cronotrópico positivo en la aurícula derecha, respuestas que eran bloqueadas de forma competitiva por la burimamida. Los antihistamínicos H_1 no modificaban las respuestas ventriculares. En estos experimentos ni la histamina ni el PEA aumentaban los niveles de AMPc en la aurícula izquierda, mientras que la histamina y la 4-metil-histamina los aumentaban en la aurícula y en el ven-

triculo derechos. Por todo ello, VERMA propuso la existencia de receptores H_1 en la aurícula izquierda y en el ventrículo derecho y la existencia de receptores H_2 en la aurícula derecha. Resultados opuestos han sido descritos por REINHARDT y cols. (1974), quienes encontraron, que los antihistamínicos H_1 eran más selectivos frente a las respuestas inotrópicas de la histamina, mientras que los antihistamínicos H_2 eran muy efectivos frente a su acción cardio-aceleradora y afectarían solo ligeramente su acción inotrópica positiva. Por ello REINHARDT y cols. (1976) propusieron que en el corazón de cobayo las respuestas inotrópica y cronotrópica ventriculares estarían mediadas a través de los receptores H_2 , mientras que los receptores H_1 estarían localizados en la aurícula y en el nodo senoauricular. Conclusiones similares fueron descritas por INUI e IMAMURA (1976) al observar que las respuestas inotrópicas ventriculares eran bloqueadas por metiramida pero no por difenhidramina.

Nuestros resultados nos permiten afirmar que los antihistamínicos H_1 son efectivos para inhibir e incluso bloquear las respuestas cronotrópica e inotrópica positiva auriculares inducidas por la histamina en la aurícula derecha de cobayo; también inhiben las respuestas inotrópicas positivas inducidas en la auricu-

la izquierda. Por el contrario la cimetidina no bloquea las respuesta inotrópicas positivas inducidas por la histamina en la aurícula de cobayo pero, si bloquea las respuestas cronotrópicas positivas inducidas en la aurícula derecha. Por tanto proponemos que en el cobayo las respuestas inotrópicas positivas inducidas por la histamina en las aurículas estarían mediadas a través de los H_1 , mientras que la respuesta cronotrópicas positivas estarían mediadas tanto por los receptores H_1 como H_2 , aunque los antihistamínicos H_1 sean más potentes que los antihistamínicos H_2 a éste respecto.

¿Como se podrían explicar los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos de la histamina? No existe en la actualidad una idea clara del mecanismo íntimo de acción, aunque se han propuesto tres hipótesis:

- 1) La histamina produciría sus efectos cardíacos gracias a su capacidad para aumentar la corriente i_{Si} y la $/Ca^{2+}/i$.
- 2) Por aumentar la $/AMPc/i$ intracardíaca.
- 3) Por favorecer la liberación de catecolaminas desde los terminales simpáticos cardíacos y/o estimulación de los receptores β_1 -adrenérgicos cardíacos.

- 1) Las acciones inotrópicas y cronotrópicas positivas de la histamina están en íntima relación con los movimientos intracardíacos del Ca^{2+} y con la $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Es bien conocido que la fuerza contráctil aumenta cuando se favorece la entrada de Ca^{2+} en las células cardíacas; esto se consigue bien aumentando la $[\text{Ca}^{2+}]_o$ ó disminuyendo la $[\text{Na}^+]_o$ (WILBRANDT y KOLLER, 1949; NIEDERGERKE, 1963). Así, cuando la $[\text{Ca}^{2+}]_o$ disminuye, también disminuye el efecto al aumentar la $[\text{Ca}^{2+}]_o$. En Tyrode hiposódico (70% de Na^+) la fuerza contráctil del miocardio está potenciada; si en estas condiciones cuando se alcanzaba la respuesta máxima se añadía histamina, su acción inotrópica positiva era mínima ó incluso no aparecía (De MELLO, 1976). Igualmente, en músculos papilares de cobaya despolarizados con K^+ (27 mM) y perfundidos en Tyrode- 0Ca^{2+} , las respuestas eléctricas y mecánicas de la histamina estaban abolidas, pero podían restaurarse aumentando la $[\text{Ca}^{2+}]_o$ hasta 0.9 mM; un aumento desde 0.9 hasta 3.6 mM producía un incremento lineal en la amplitud y en el dv/dt de los potenciales de acción y de la fuerza contráctil desarrollada (INONI e INAMURA, 1976).

Por todo lo anterior se han relacionado los efectos de la histamina con su capacidad para incrementar la corriente len-

ta de entrada de Ca^{2+} durante la fase 2 (meseta) del potencial de acción cardíaco. Esta corriente parece ser la responsable: a) de la velocidad de despolarización de las células del nodo senoauricular, controlando su frecuencia de disparo, b) de la contracción cardíaca, ya que la i_{Si} sería capaz de rellenar los depósitos intracelulares de Ca^{2+} y de liberar el Ca^{2+} que se encuentra almacenado en los mismos; de ésta forma aumentaría la $[\text{Ca}^{2+}]$ que se une a las proteínas contráctiles tras cada despolarización y aumentaría la fuerza contractil del miocardio (BASSINGTHWAIGHTE y REUTER, 1972; FABIATO y FABIATO, 1975). Queda pues claro que los efectos inotrópico y cronotrópico positivos serían fácilmente explicables si la histamina fuese capaz de incrementar la i_{Si} .

La capacidad de la histamina para aumentar la i_{Si} fue demostrada por LEDDA y cols. (1976) y JOSEPHSON y cols. (1976), quienes comprobaron que la histamina era capaz de inducir la aparición de respuestas lentas Ca -dependientes en fibras musculares cardíacas en las que su capacidad para generar respuestas rápidas había sido bloqueada administrando TTX ó despolarizando con K^+ (27 mM). Por otro lado, De MELLO (1976) demostraba que la fase 2 que depende de la i_{Si} aumentaba en am-

plitud y duración en presencia de histamina. Más aun, se ha propuesto (SHIGENOBU y SPERALAKIS, 1972; SCHNEIDER y SPERALAKIS, 1975) que la disponibilidad de los canales del Ca^{2+} podrían regularse por la fosforilización de una proteína de la membrana que formaría parte integrante de dichos canales y que esta fosforilización dependería de la AIPc/i . Sería lógico suponer que puesto que la histamina aumenta los niveles de AIPc , también aumentaría la iSi en las fibras cardíacas.

Dado que existe una estricta correlación entre el flujo de entrada de Ca y los cambios en la fuerza de contracción (VINEGRAD y SHANES, 1962; NIEDEGERKE, 1963; LANGER, 1963), es lógico pensar que quizás el efecto inotrópico positivo de la histamina podría deberse a un cambio en el flujo de entrada de Ca^{2+} y en el contenido total de Ca^{2+} intracardíaco. De MELLO (1976) ha demostrado que la histamina aumenta no solo el flujo de entrada, sino también el flujo de salida de ^{45}Ca en el miocardio de cobaya; en su estudio la histamina aumentaba el contenido total de ^{45}Ca , lo que indicaba que este fármaco aumentaba el turnover miocárdico del ^{45}Ca . Como consecuencia de éste aumento en la Ca^{2+}/i , las despolarizaciones producidas en presencia de histamina liberarán mas Ca^{2+} desde las vesículas terminales del retículo sarcoplásmico y por tan-

to la amplitud contráctil será mayor. Igualmente el aumento de la captación de ^{45}Ca a nivel del retículo sarcoplásmico explicaría la más rápida relajación observada en presencia de la histamina.

- 2) El hallazgo de que algunos fármacos que aumentaban la fuerza y la frecuencia cardíaca (metilxantinas, catecolaminas) también aumentaban la actividad de la fosforilasa α y la $/\text{AMPc}/i$, hizo pensar que quizás ambas acciones de la histamina podría quizás ser consecuencia de su capacidad para estimular la adenilciclase. De hecho la histamina aumenta la $/\text{AMPc}/i$ por activar este enzima y también por inhibir la fosfodiesterasa (McNEILL y MUSCHOK, 1972; POCH y cols. 1974; McNEILL y VERMA, 1974). El incremento en fosforilasa α producido por la histamina no era bloqueado por propranolol ó por imidazol, un antagonista de la teofilina (KUKOVETZ y POCH, 1967), pero si era bloqueado por la burimamida (McNEILL y VERMA, 1974), lo que sugería que esta acción estaba mediada por la estimulación de los receptores H_2 . No obstante no parece probable que el aumento de la $/\text{AMPc}/i$ sea la responsable de los efectos cardíacos de la histamina ya que en nuestros experimentos los antihistamínicos H_1 inhibían el aumento de fuerza y de frecuencia cardíaca inducido por la histamina, y sin embargo carecen de efectos sobre la adenilciclase.

sa intracardíaca.

- 3) La posibilidad de que los efectos inotrópico y cronotrópico positivos de la histamina estuviesen mediados a través de la liberación de catecolaminas desde los terminales simpáticos cardíacos y/o a la estimulación de los receptores β_1 -adrenérgicos cardíacos no parece probable. En nuestros experimentos la histamina seguía produciendo sus efectos característicos tras la administración de propranolol así como en animales reserpinizados.

Los estudios realizados "in vitro" permitieron demostrar que de los cuatro antihistamínicos H_1 ensayados en la aurícula y que pertenecían a familias químicas distintas, la difenhidramina era el fármaco más activo. Por ello decidimos comparar su actividad antiarrítmica con la de la cimetidina frente a diversos modelos experimentales de arritmias cuyo mecanismo comentaremos brevemente.

La elevación del K^+ sérico produce dos cambios fundamentales en las fibras cardíacas: una despolarización del potencial de membrana y un acortamiento de la duración del potencial de acción. La despolarización es debida a una disminución en el gradiente de concentración del K^+ , mientras que el acortamiento es debido

a un aumento en la permeabilidad de la membrana a este ión (WEIDMANN, 1956). La pérdida del potencial de reposo produce un enlentecimiento progresivo en la velocidad de conducción intracardíaca y favorece la aparición de respuestas cardíacas lentas (TAMARGO, 1977); éste enlentecimiento explica el ensanchamiento del QRS, el aumento del espacio PR y la aparición de arritmias por reentrada que conducen a la aparición de fibrilación ventricular. Por el contrario el acortamiento del QT y las ondas T picudas serían debidas a la aceleración de la repolarización.

La elevación del Ca^{++} sérico acorta la duración del potencial de acción, la que se ha atribuido a un incremento de la I_{Si} como consecuencia del aumento del cociente Ca_o/Ca_i . Sin embargo el principal mecanismo por el que el Ca^{++} acelera la repolarización celular es por aumentar las corrientes de salida de K^+ responsables de la misma (ISENBERG, 1977).

Un acortamiento del potencial de acción favorece la aparición de arritmias (SCHERF, 1947; VAUGHAN WILLIAMS, 1970), lo que explicaría la acción arritmogénica de la infusión de ClK y Cl_2Ca .

HOFFMAN y SUCKLING (1956) y SURAWICZ (1961) observaron que el Cl_2Mg incluso a altas concentraciones (19 mM) no producía cambios significativos en el músculo ventricular. MARUYANA y MATSUDA (1967) necesitaron alcanzar concentraciones de 23 mM para pro-

ducir cambios significativos (fundamentalmente una incisura entre la fase 0 y la meseta del potencial de acción). Estos resultados eran similares a los obtenidos por MATSUDA (1957) en el perro tras la administración de procaina, por lo que este autor pensó que las arritmias inducidas por el Cl_2Mg serían debidas a alteraciones de la conducción intracardíaca que conducirían a una reentrada múltiple causa de la fibrilación ventricular.

La aconitina quizá sea la sustancia más utilizada para la inducción de focos ectópicos múltiples en el miocardio (SCHERF, 1947). Su administración se realiza tanto por vía i.v. como depositando unos cristales del fármaco en la superficie de la aurícula. En fibras intoxicadas SCHMIDT (1960) pudo demostrar que la aconitina prolonga la duración del potencial de acción y que esta acción es debida a que se produce una fase de meseta cuando el nivel de potencial de membrana alcanza -60 mV desde éste nivel pueden aparecer diversos potenciales de acción (postpotenciales) que son los responsables de la taquicardia y fibrilación. Estudios posteriores de PEPAR y TRAUTWEIN (1967) han demostrado que la aconitina modifica la corriente rápida de entrada de Na (i_{Na}) de tal forma que más Na^+ penetra no solo durante la despolarización, sino también durante la repolarización celular. Además la aconitina reduciría la gK , ya que los fármacos que la aumentan (ACh) inhi-

ben su efecto arritmogénico. El Cl_2Ca también es capaz de inducir actividad automática en el miocardio (ANTONI y OBERDISSE, 1965). Inicialmente se pensaba que su acción arritmogénica sería debida a su capacidad para liberar catecolaminas cardíacas, si bien hoy sabemos que su acción arritmogénica es independiente de la inervación miocárdica. Al igual que la aconitina, el Cl_2Ba prolonga la duración de los potenciales de acción, lo que sugiere que posiblemente el aumento del automatismo sería debido a una reducción en la gK (HERMSMEYER y SPERALAKIS, 1971). En ambos tipos de arritmia, por aconitina y por Cl_2Ba , el aumento del automatismo por foco ectópico se caracteriza por la aparición de extrasístoles multifocales, taquicardia y fibrilación ventricular.

Desde la aparición de la anestesia inhalatoria es conocido que los anestésicos halogenados sensibilizan al miocardio a las catecolaminas circulantes. Hoy sabemos que ambos fármacos por separado, cloroformo y adrenalina, pueden producir arritmias in vivo. Ambos aumentan la pendiente de la fase 4 a nivel de las células marcapaso no solo sinusales, sino también en el sistema His-Purkinje (HANSWIRTH y SCHAEER, 1967). Además, el cloroformo acorta el periodo refractario, enlentece la velocidad de conducción y aumenta la dishomogeneidad entre la musculatura ventricular y las fibras de Purkinje. Por otro lado la adrenalina acorta el pe-

riodo refractario, acelera la velocidad de conducción y aumentan la excitabilidad cardíaca. No es necesario explicar que la asociación cloroformo-adrenalina favorece la aparición de arritmias por alteraciones del automatismo y/o de la conducción intracardiaca.

En nuestros resultados ni la difenhidramina ni la cimetidina modificaban el patrón ECG de las arritmias inducidas por el Cl_2Mg ó el ClK , pero si protegían frente a las inducidas por adrenalina-cloroformo, Cl_2Ca y Cl_2Ba . Más aún, la cimetidina protegía muy significativamente ($p < 0,001$) frente a las arritmias inducidas por aconitina, de hecho, este fue el único caso en el que se pudo demostrar que la cimetidina poseía un efecto antiarrítmico protector. Estos hallazgos contrastan con los resultados de McCAMLEY (1951), WINBURY (1959) y BAUM y cols. (1967), quienes demostraron que los antihistamínicos H_1 eran efectivos en el tratamiento de las arritmias inducidas por la aconitina, pero confirman los obtenidos por SHINE y cols. (1965) y BROWN y cols. (1971) quienes utilizaron Cl_2Ba y cloroformo, respectivamente.

¿Qué factores podrían explicar las discrepancias entre nuestros resultados y los de otros autores? Podríamos afirmar que dependen de 3 factores: la especie animal, el tipo de arritmia y el fármaco antiarrítmico utilizado. Así, aunque McCAMLEY y WINBURY utilizaban la difenhidramina, sin embargo realizaban sus expe-

rimentos en el conejo y en el perro, respectivamente; por otro lado, BAUM utilizaba la prometazina y la clorfeniramina. La importancia de utilizar uno u otro antihistamínico ha sido puesta de manifiesto por la escuela de MENDEZ en México. Diversos estudios clínicos y experimentales concuerdan en afirmar que la antazolina es mucho más activa frente a las arritmias por foco ectópico que frente a las producidas por reentrada (KLINE, 1962; DREIFUS y cols. 1963; CARDENAS y cols. 1964; KABELA y cols. 1967). Por el contrario, el clemizole prolonga selectivamente el periodo refractario sin modificar la velocidad de conducción auricular, lo que explica su gran selectividad frente a las arritmias por reentrada (MENDEZ y cols. 1969). Idénticos resultados han sido obtenidos con la meclizine, aunque ésta a dosis 2-3 veces superiores también puede suprimir las arritmias por foco ectópico.

Otro punto de vista es el considerado por MALINOW y cols. (1955), para quienes los antihistamínicos H_1 que poseen acciones potentes sobre el sistema nervioso central serían más activos en las arritmias con componente neurogénico. Ello explicaría porque la difenhidramina es poco efectiva en las arritmias de "tipo cardiogénico" (p.ej. en las inducidas por aconitina), pero sí serían muy efectivas en las arritmias de "tipo neurogénico" (p.ej. las inducidas por el Cl_2Ba). Sin embargo, esta diferenciación entre

origen neurogénico y cardiogénico no tiene un gran valor; basta con pensar que tanto la aconitina como el Cl_2Ba son capaces de inducir en fibras cardíacas aisladas ó en el corazón in vivo la aparición de arritmias por foco ectópico (SCHERF, 1947; HERMSMEYER, y SPERALAKIS, 1971). De cualquier forma nuestros experimentos demuestran que efectivamente la difenhidramina es efectiva en las arritmias inducidas por el Cl_2Ba , pero no en las inducidas por la aconitina, mientras que la cimetidina es efectiva en ambos tipos de arritmias, lo que según la idea de MALINOW indicaría que es activa frente a las arritmias de tipo neurogénico y/o cardiogénico.

¿Por qué mecanismos podrían ejercer los antihistamínicos su acción antiarrítmica? Tampoco sobre este punto existe una idea definida, aunque la mayoría de los autores están de acuerdo en señalar que sería una acción inespecífica, independiente del bloqueo de los receptores histaminérgicos cardíacos (GIOTTI y ZILLETTI, 1976), ya que sus acciones antiarrítmicas aparecen a concentraciones superiores a las que bloquean las acciones de la histamina (REUSE, 1948; GREEFF y cols. 1949). Esta idea vendría avalada por el hallazgo de que al menos los antihistamínicos H_1 poseen propiedades anestésicas locales incluso superiores a las de la procaina (GIOTTI y ZILLETTI, 1976), propiedades estabilizadoras de membra-

na muy similares a las de la quinidina (DUTTA, 1949) y propiedades atropinizantes (DUTTA, 1949; LOEW, 1946). Estas tres propiedades han permitido incluso a los antihistamínicos H_1 dentro del grupo I (estabilizadores de membrana) de la clasificación de VAUGHAN WILLIAMS (1970). Las acciones antiarrítmicas de los antihistamínicos H_2 tampoco parecen guardar una relación directa con su acción bloqueante de los receptores histaminérgicos cardíacos, pero no se ha podido demostrar que poseen propiedades anestésicas locales ó estabilizadoras lo suficientemente potentes como para explicar sus efectos.

¿Cuál es el valor de estas acciones antiarrítmicas que hemos encontrado? Realmente tenemos que afirmar que la utilidad antiarrítmica de los antihistamínicos es mínima en la actualidad. A ello contribuyen la existencia de fármacos antiarrítmicos mucho más eficaces, más selectivos y mucho menos tóxicos. Los antihistamínicos H_1 no solo presentan su toxicidad clásica (alteraciones digestivas, somnolencia,) sino que además ejercen una potente acción depresora de la función miocárdica que puede conducir a un típico síndrome quinidínico y a parada cardíaca (ARBESMAN, 1947; VYNGAARDEN y SEEVERS, 1951). Por otro lado su posible efectividad frente a las disrritmias auriculares queda empañada por la presencia de fármacos (digitálicos, amiodarona) mucho más eficaces y con los que existe una mayor experiencia.

No obstante nuestros resultados ponen de manifiesto que no solo los antihistamínicos H_1 , sino también los H_2 , poseen propiedades antiarrítmicas, lo que no deja de ser muy importante si pensamos la masiva utilización de éstos fármacos en la actualidad, sobre todo desde la introducción de los anti- H_2 en el tratamiento del ulcus gastrointestinal. Más aún, la acción antiarrítmica de los antihistamínicos encontraría una clara aplicación en el tratamiento de las arritmias que aparecen durante un proceso de base alérgica (diátesis alérgica, asma) ó en pacientes que son refractarios al tratamiento con los antiarrítmicos usuales (De LUTTEROTTI, 1959; HARKAVY, 1969). También serían útiles en las arritmias que aparecen en pacientes con cuadros de hipersensibilidad; se ha supuesto que la liberación de histamina a nivel cardíaco podría producir un aumento de la permeabilidad capilar coronaria que facilitaría la aparición de áreas de edema que podrían actuar como focos ectópicos capaces de generar arritmias (De LUTTEROTTI, 1959).

130

CONCLUSIONES

1. En la presente Tesis Doctoral hemos estudiado las acciones de cuatro antihistamínicos H_1 (antazolina ,d-clorfeniramina ,difenhidramina y meclastina) y de un antihistamínico H_2 (cimetidina) sobre las respuestas cronotrópicas e inotrópicas inducidas por la histamina en aurículas aisladas de cobaya .Igualmente ,se han estudiado las acciones antiaritmicas de la difenhidramina y de la cimetidina sobre diversos modelos experimentales en ratas y en cobayas .
2. En la aurícula derecha aislada de cobaya todos los antihistamínicos H_1 producían una inhibición concentración-dependiente de las respuestas cronotrópicas e inotrópicas positivas inducidas por la histamina .En ambos parámetros difenhidramina y d-clorfeniramina eran mas potentes que la meclastina o la antazolina .
3. En la aurícula aislada de cobaya ,los antihistamínicos H_1 tambien producian una inhibición concentración-dependiente de las respuestas inotrópicas positivas inducidas por la histamina ,aunque no se observaban diferencias significativas en la actividad de los diversos fármacos ensayados .
4. La cimetidina ,un antihistamínico H_2 ,a diferencia de los

antihistamínicos H_1 no modificaba a concentraciones $< 10^{-5}M$ las respuestas inotrópicas positivas inducidas por la histamina tanto en la aurícula izquierda como en la aurícula derecha aislada de cobaya ($ID_{50} > 10^{-4}M$). Sin embargo, la cimetidina si inhibía las respuestas cronotrópicas positivas de la histamina en la aurícula derecha de cobaya, siendo a este respecto su actividad similar a la observada con los antihistamínicos H_1 .

5. De los experimentos realizados in vitro podemos por tanto concluir que las respuestas inotrópicas positivas producidas por la histamina en la aurícula aislada de cobaya estarían mediadas exclusivamente a través de receptores histaminérgicos H_1 , mientras que las respuestas cronotrópicas positivas inducidas en la aurícula derecha estarían mediadas por ambos tipos de receptores histaminérgicos, H_1 y H_2 .

6. Difenhidramina (2 mg/kg) y cimetidina (20 mg/kg) no modificaban las alteraciones electrocardiográficas inducidas por el ClK o el Cl_2Mg en la rata anestesiada.

7. Difenhidramina y cimetidina protegían, alargando el tiempo de muerte del animal, frente a las arritmias inducidas por el Cl_2Ca o el Cl_2Ba en la rata anestesiada. Igualmente impedían la fibrila-

ción ventricular inducida por la administración de cloroformo + adrenalina en el cobaya anestesiado .

8. La cimetidina protegía muy significativamente frente a las arritmias inducidas por la aconitina en ratas anestesiadas .Esta acción protectora no aparecía con la difenhidramina .Dado que Cl_2Ba y aconitina generan arritmias en el miocardio fundamentalmente por inducir la aparición de focos ectópicos múltiples ,la acción protectora de la cimetidina sugeriría una posible acción protectora frente a las arritmias producidas como consecuencia de una alteración del automatismo cardíaco .

9. Se discute el posible papel de los antihistamínicos H_1 y H_2 sobre la movilización intracelular de calcio como posible mecanismo responsable de sus acciones sobre la fuerza contractil auricular .Igualmente se discute el posible mecanismo responsable de las acciones antiarrítmicas de los antihistamínicos ,asi como el posible papel que estas acciones podrían jugar en la clínica .

BIBLIOGRAFIA

- ANTONI, H. y OBERDISSE, E.: Elektrophysiologische untersuchungen
uder die barium-induzierte schrittmacheraktivitat im iso-
lierten., Pflugers Arch.ges.Physiol., 284, 259, 1965.
- ARBERSMAN, C.E.: The pharmacology, physiology and clinical evalua-
tion of the new antihistaminic drugs (Pyribenzamine and
Benadryl). New York State Journal of Medicine, 47, 1175,
1947.
- ARIENS, E.J., SIMONIS, A.M., ROSSUM, J.M.: Drug-receptor interaction:
Interaction of one or more drugs with different receptor
systems in: Molecular Pharmacology, vol. 1, ed. Ariens
(Academic Press) New York, 340, 1964.
- ASH, A.S.F. and SCHILD, H.O.: Receptors mediating some actions of
histamine. Br.J.Pharm. 27, 427, 1966.
- BARER, G.R., EMERY, C.J., MOHAMME, F.H., MUNGALL, I.P.F. and THOMSON,
B.: H₁ and H₂ histamine receptors in the pulmonary circ-
ulation. Physiological Society, Abril, 1976.
- BARTLET, A.L.: The action of histamine on the isolated heart. Brit.
J.Pharmacol. 21, 450, 1963.
- BASSINGTHWAIGHTE, J.B. and REUTER, H.: Calcium movements and exci-
tation contraction coupling in cardiac cells. In: Electri-
cal phenomena in the heart (W.C. de Mello, ed.) pp. 353-390
London-New York: Academic Press. 1972.
- BAUN, T.: Tricyclic antidepressants and cardiac conducción: changes
in ventricular automaticity. Eur.J.Pharm. 4, 323, 1967.
- BEELER, G.W.Jr. REUTER, H.: The relation between membrane potential,
membrane currents and activation of contraction in ven-
tricular myocardial fibers. J.Physiol. (London) 207, 229,
1970.
- BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., DURANT, G.J., GANELLIN, C.R., PARSONS,
M.E.: Definition and antagonism of H₂ receptors. Nature
236, 385, 1972.
- BLACK, E.J. and SPENCER, K.E.V.: Mitamide in systematic screening
tests; in Wood and Sinkins (Ed.) International Symposium
on H₂ receptor antagonists, p. 23-27 (Smith, Kline and French

1.973.

- BOVET, D.: Introduction to antihistamine agents and antegrans derivatives. *Annales of the N.Y. Acad of Sci.* 50, 1089, 1950.
- BOVET, D. and STAUB, A.M.: Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. *Comptes rendins des Seances de la Societe Biologique.* 124, 547, 1937.
- BOVET, D., HORCLOIS, R. y WALTHERT, F.: Propriétés antihistaminiques de la N-p-methoxybenzyl-N-dimethyl-aminoethyl amino-pyridine. *C.r. Seanc. Soc. Biol.* 138, 99, 1.944.
- BOWDITCH, H.P.: Über die Eigenschaften der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen, *Ber Sächs.Ges (Akad.) Wiss* 625, 1.871.
- BRIMBLECOMBE, R.W., DUNCAN, W.A.M., DURANT, G.J., GANELLIN, C.R., PARSONS, M.E. and BLACK, J.W.: The pharmacology of cimetidine, a new histamine H_2 -receptor antagonist. *Br.J. Pharmacol.* 53(3), 435, 1975.
- BRIMBLECOMBE, R.W. and DUNCAN, W.A.M.: En Proceedings of the second international Symposium on histamine H_2 -receptor antagonists. Editors Burland, W.L. and Sinkins, M.A., *Excerpta Médica*, London, 1977.
- BROADLEY, K.J.: The role of H_1 and H_2 receptors in the coronary vascular response to histamine of isolated perfused hearts of guinea-pigs and rabbits. *Br.J.Pharmacol.* 54, 511, 1975.
- BURN, J.H. y DUTTA, N. K.: The actions of antagonists of acetylcholine on the vessels of the rabbit's ear. *Br.J.Pharmacol.* 3, 354, 1948.
- CARDENAS, M., RUIPEREZ, J.A. and HERMOSILLO, J.A.: Experiencias recientes en el tratamiento de los trastornos del ritmo. *Arch.Institut Cardiol. México*, 38, 395, 1968.
- DALE, H.H. and RICHARDS, A.N.: The vasodilator action of histamine and of some other substances. *J.Physiol. London*, 52, 110, 1918.

- DALE, H.H. and LAIDLAW, P.P.: The physiological action of beta-iminazolyylethylamine. *J.Physiol. (London)* 236, 385, 1910.
- DE LUTTEROTTI, A.: Terapia anti-istaminica nei disordini del ritmo cardiaco. *Cardiol.Prat.* 10, 639, 1959.
- DE MELLO, W.C.: On the mechanism of histamine action in cardiac muscle. *Europ.J.Pharm.* 35, 315, 1976.
- DEWS, P.P. and GRAHAM, J.D.P.: The antihistamine substance 2786 R.P. *Br.J.Pharmacol.*, 1, 278, 1946.
- DIANA, J.N. and KAISER, R.S.: Pre and postcapillary resistance during histamine infusion in isolated dog hindlimb. *Amer. J.Physiol.* 218, 132, 1970.
- DI PALMA, J.R.: Histamine H_2 -receptor antagonists. *Am.Farm.Physician.* 10 (6), 140, 1974.
- DOUGLAS, W.W.: Autacoides in: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, eds. L.S. Goodman and Gilman (McMillan, New York) pg. 639, 1975.
- DREIFUS, L.S., MCGARRY, T.F., WATANABE, Y., KLINE, S.R, WALDMAN, M. and LIKOFF, W.: Clinical and physiologic effects of antazoline, a new antiarrhythmic agent. *Am.Heart J.* 65, 607, 1963.
- DUTTA, N.K.: Some pharmacological properties common to antihistamine compounds. *Br.J.Pharmacol.* 4, 281, 1949.
- EPPINGER, W.: Uber eine eigentumliche plantreaktion, hervorgerufen durch Ergamin. *Wein.med.Wschr.* 63, 141, 1913.
- EHRlich, P.: La quimioterapia. Sus fundamentos y su importancia práctica. En Wolff-Eisner, A. *Tratado de Sueroterapia y de terapeutica Experimental*. Trad. S. Calleja, Madrid, 1910.
- EYRE, P. and WELLS, P.W.: Histamine H_2 -receptors modulate systemic anaphylaxis: a dualcardiovascular action of histamin in calves. *Brit.J.Pharm.* 49, 364, 1973.

- FABIATO, A., FABIATO, F.: Contractions induced by a calcium triggered release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of single skinned cardiac cells. *J.Physiol. (london)* 249, 469, 1975.
- FABIATO, A., FABIATO, F.: Relaxing and inotropic effects of cyclic AMP on skinned cardiac cells. *Nature (London)* 253, 556, 1975.
- FEIGEN, G.A., VAUGHAN WILLIAMS, E.M., PETERSON, J.K. and NIELSON, C.B.: Histamine release and intracellular potentials during anaphylaxis in the isolated heart. *Circulation Res.* 8, 713, 1960.
- FLACKE, W., ATANACKOVIC, D., GILLIS, R.A. and ALPER, M.H.: The actions of histamine on the mammalian heart. *J.Pharmacol. Exp.Ther.* 155, 271, 1967.
- GADDUM, J.H.: Histamine. *Brit. Med. J.* 1, 867, 1948.
- GARCIA DE JALON, P.D., MORATINOS, J.P. and SERRANO, J.: Experimentally induced automatism in rat isolated ventricle. *Brit. J.Pharmacol.* 46, 167, 1972.
- GIOTTI, A. y ZILLETTI, L.: Antiarrhythmic actions of antihistamines. *Pharmac.Ther.* 2, 863, 1976.
- GREEF, K., BENFEY, B.G. and BOKEHNANN, A.: Anaphylaktische reaktionen am isolierten herzhofpräparat des meerschweinchens und ihre beeinflussung durch antihistaminica, BOL, dihydroergotamin und reserpin. *Naunyn-Smiedebergs Arch.exp.Path. Pharmac.* 236, 421, 1959.
- GLOVER, W.E., CARROL, P.R. and LATT, N.: Histamine receptors in human temporal and rabbit ear arteries. *International Symposium on Histamine H₂-receptors antagonists.* London, Smith, Kline and French, 1973.
- GOADBY, P.S. and PHILLIPS, E.A.: Some effects of burinamide on the isolated perfused pulmonary circulation of the guinea-pig. *Br.J.Pharmacol.* 49, 368, 1973.

- GRENNAN, D.M. ROONEY, P.J., GILBERLSON, E. and CARSON, W.: H_2 -receptors in peripheral blood vessels. *Nature*, 249, 368, 1974.
- HADDY, F.J.: Effect of histamine on small and large vessels pressures in the dog foreleg. *Am.J.Physiol.* 198, 161, 1960.
- HALPERN, B.N.: Les antihistaminiques de synthese: essais de chimiotherapie des etats allergiques. *Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.* 68, 339, 1942.
- HARKAVY, J.: Cardiac arrhythmias due to hypersensitivity: a report of ten cases. *J.Mt.Sinai Hosp.* 36, 485, 1969.
- HAUSWIRTH, O. and SCHAEER, H.: Effect of halotane on the sinoatrial node. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 158, 36, 1967.
- HERMSMEYER, K. and SPERALAKIS, N.: Decrease in K^+ conductance and depolarization of frog cardiac muscle produced by Ba^{++} . *Am.J.Physiol.* 219, 1108, 1970.
- HOFFMAN, B.F. and SUCKLING, E.E.: Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle. *Am.J.Physiol.* 186, 317, 1956.
- HUGHES, M.J. and CORET, I.A.: On specificity of the histamine receptors in the heart. *Amer.J.Physiol.* 223, 1257, 1972.
- INOVI, J. and IMAMURA, M.: Restoration by histamine of the calcium-dependent electrical and mechanical response in the guinea pig papillary muscle partially depolarized by potassium. *Naunyn-Smiedeberg's Arch. Pharmacol.* 294, 261, 1976.
- JOHNSON, E.A.: The effect of antifibrillatory drugs on the cat's heart in vivo. *Br.J.Pharmac.* 9, 341, 1954.
- JOHNSON, E.A.: The effect of quinidine, procaineamide and pyrilamine on the membrane resting and action potential of guinea pig ventricular muscle fibers. *J.Pharmac.Exp.Ther.* 117, 237, 1956.
- JOSEPHSON, I., RENAND, J., VOGEL, S., McLEAN, M. and SPERELAKIS, N.: Mechanism of the histamine induced positive inotropic ac-

- tion in cardiac muscle. *Eur.J.Pharm.* 35, 393, 1976.
- KABELLA, E., MENA, M.A., MARTINEZ-LOPEZ, M. and MENDEZ, R.: The action of antihistaminic agents antazoline and meclicine on experimental arrhythmias. *Acta Cardiol., Brux*, 22, 113, 1967.
- KENT, S. and LISSAK, K.: Histamin- und proteinwirkende und normalen und sensibilisierten Meerschweinherz, *Naunyn-Schmiedeberg Arch.Expt.Path.Pharmacol.* 179, 609, 1935.
- KLINE, S.R., DEIFUS, L.S., WATANABE, J., MEEGARRY, T.F. and LIKOFF, W.: Evaluation of the antiarrhythmic properties of antazoline. A preliminary study. *Am.J.Card.* 9, 564, 1962.
- KOCH-WESER, J. and BLINKS, J.R.: The influence of the interval between beats on myocardial contractility. *Pharmacol.Rev.* 15, 601, 1963.
- KOPPANYI, T. and MacFARLANE, M.: *Am. N.Y. Acad. Sci.* 144, 543, 1967. (Citado por Ostemberg y Koppanyi, 1969).
- KOPPANYI, T. and MacFARLANE, M.: *Life Sci.* 3, 1135, 1964. (Citado por Ostemberg y Koppanyi, 1969).
- KRAFT, E. and ZIMMERMAN, B.C.: Influence of histamine H_1 and H_2 receptor and blockers on sympathetic vasodilator and vasoconstrictor responses in canine paw. *Brit.J.Pharm.* 53(1), 51, 1975.
- KUKOVETZ, W.R. and POCH, G.: The action of imidazole on the effects of methylxantines and catecholamines on cardiac contraction and fosforilase activity. *J.Pharmac.exp.Ther.* 156, 514, 1967.
- LANGER, G.: Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility. *Physiol.Rev.* 48, 708, 1968.
- LANGLEY, J.N.: On the mutual antagonism of atropin and pilocarpin having special reference to their relations in the submaxillary gland of the cat. *J.Physiol.* 1, 339, 1878.

- LEAVITT, M. and CODE, C.F.: A study of the action of betadimethyl-aminoethyl benzhydryl ether hydrochloride (Benadryl) in the skin of human beings. *J. Laboratory and Clin. Med.*, 32, 334, 1947.
- LEDDA, F., MANTELLE, L. and MUGELLI, A.: Blockade by burimamide of the restorative effect of histamine in tetrodotoxin-treated heart preparations. *Brit.J.Pharm.*, 57(2), 247, 1976.
- LEON-SOTOMAYOR, L.: A clinical evaluation of the antiarrhythmic properties of antazoline. *Amer.J.Cardiol.* 11, 646, 1963.
- LEVI, R. and KUYE, J.O.: Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: sensitivity to H_1 receptor antagonists. *Eur.J.Pharmacol.* 27, 330, 1974.
- LEVI, R. and LEE, C.H.: Characterization of cardiac histamine receptors and means of selective H_1 and H_2 agonists and antagonists. *Fed.Proc.* 33 (31), 2109, 1974.
- LEVI, R., CAPURRO, N. and LEE, C.H.: Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: sensitivity to H_1 and H_2 receptor agonists and antagonists. *Eur.J.Pharmacol.*, 30, 328, 1975.
- LEWIS, T. and GRANT, R.T.: Vascular reactions of the skin to injury: the liberation of histamine-like substance in injured skin; the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. *Heart*, 11, 209, 1924.
- LEWIS, J.J.: An introduction to pharmacology. 3rd Ed. E. & S. Livingstone Ltd. Edinburgh, 1965.
- LICHTENSTEIN, L.M. and GILLESPIE, E.: Inhibition of histamine release by histamine controlled by H_2 receptor. *Nature*, 244, 287, 1973.
- LOEW, E.R.: Pharmacology of antihistamine compounds. *Physiol.Rev.* 7, 542, 1947.

- LOEW, E.R.: The pharmacology of Benadryl and the specificity of antihistaminic drugs. *Annals of the N.Y. Acad. of Sci.* 123, 1142, 1950.
- LOEW, E.R., McMILLAN, R. and KAISER, M.E.: The antihistaminic properties of Benadryl. *J.Pharm.Exp.Ther.* 86, 229, 1946.
- MALINOW, M.R., BATLLE, F.F. and MALAMUD, B.: The pharmacology of experimental ventricular arrhythmias in the rat. I. antihistaminic drugs. *Arch.int.Pharmacodyn.Ther.* 102, 55, 1955
- MANNANIONI, P.F.: Interaction between histamine dichloroisoproterenol, hexamethonium, pempidine and diphenhydramine in normal and reserpine treated heart preparations. *Brit. J.Pharmacol. Chemotherap.* 15, 500, 1960.
- MANNANIONI, P.F.: Physiology and Pharmacology of cardiac histamine. *Arch.Int.Pharmacodyn.*, Suppl. Vol. 196, 64, 1972.
- MARUYAMA, S. and MATSUDA, K.: Effect of magnesium ions on membrane potentials of cardiac cells of dogs; en Sano, T., Mizwhira, V. and Matsuda, K.: *Electrophysiology and Ultrastructure of the heart*; ed. Grune y Straton, New York, 1967.
- MATSUDA, K.: Effects of procaine on the membrane potentials of dog's ventricle. *J.Physiol.Soc.Japan* 18, 245, 1956.
- MATSUDA, K., HOSHI, T. and KAMEYAMA, S.: Effects of aconitine on the cardiac membrane potential of the dog. *Jap.J.Physiol.* 9, 419, 1959.
- MAXWELL, G.M. and RENCIS, V.: The effect of burimamide, and H_2 receptor antagonist, upon the general and coronary hemodynamics of intact dogs and upon histamine release by *Twen* 20. *Aust.J.Exp.Biol.Med.Sci.*, 52, 825, 1974.
- McCawley, E.L., LENOX, H., DICK, H. and LEVEQUE, P.E.: Antivagal drugs and experimentally-induced auricular fibrillation. *Fed.Proc.*, 13, 385, 1954.
- McNEILL, J.H. and VERMA, S.C.: Blockade by burimamide of the effects of histamine and histamine annalogs on cardiac contractility phosphorylase activation and cyclic adenosine mono-

- phosphate. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 188, 180, 1974.
- McNEILL, J.H. and MUSCHEK, L.D.: Histamine effects on cardiac contractility, phosphorylase and adenylylase. *J.Mol.Cell. Cardiol.*, 4, 611, 1972.
- MENDEZ, R., KABELA, E., PASTELIN, G., MARTINEZ-LOPEZ, M. and SANCHEZ-PEREZ, S.: Antiarrhythmic actions of clemizole as pharmacologic evidence for a circus movement mechanism in atrial flutter. *Arch.Pharmacol.exp.Pathol.*, 262, 325, 1969.
- MONTOMO, J., LAMAS, V. y GANSI, C.: Antazolina y fibrilación auricular en el síndrome de Wolff-Parkinson-White. *Rev.Esp. Cardiol.*, 29, 55, 1976.
- NIEDERGERKE, R.: Movements of Ca in beating ventricles of the frog's heart. *J.Physiol.* 167, 551, 1963.
- OSTERBERG, R.E. and KOPPANYI, T.: Effects of chlorpheniramine and pyrilamine on the atrial actions of acetylcholine, tyramine and ephedrine. *J.Pharm.Sci.*, 58, 1313, 1969.
- PENNA, M., ILLANES, A., UBILLA, M. and MUJICA, S.: Effect of histamine and of the anaphylactic reaction on isolated atria. *Circulation Res.* 7, 521, 1959.
- PEPER, K. and TRAUTWEIN, W.: The effect of aconitine on the membrane current in cardiac muscle. *Pflugers Arch. ges. Physiol.* 296, 328, 1967.
- POCH, G., KUKOVETZ, W.R., SCHOLZ, N.: Specific inhibition of the cardiac effects of histamine on contraction and cyclic AMP by burinamide. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmac.* 280, 223, 1974.
- POWELL, J.R. and BRODY, M.J.: Identification of two vascular histamine receptors in the dog; in Wood and Simkins (Eds.) *International Symposium on H₂ receptor Antagonists.* p. 137 (Smith Kline and French, Welwyn Garden City), 1973.
- REITE, : Comparative physiology of histamine. *Physiological Rev.* 52, 3, 778, 1972.

- REINHARDT, D., WAGNER, J., SCHUMANN, H.J.: Differentiation of H_1 and H_2 receptors mediating positive chrono and inotropic responses to histamine on atrial preparations of the guinea-pig. *Agents and Actions*, 4, 217, 1974.
- REINHARDT, D., WIEMAN, H.M. and SCHUMANN, H.J.: Effects of the H_1 antagonist promethazine and the H_2 antagonist burimamide on chronotropic, inotropic and coronary vascular responses to histamine in isolated perfused guinea pig hearts. *Agents and Actions*, 6, 6, 1976.
- ROUGIER, O., VASSORT, G., GARNIER, D., GARGONIL, Y.M. and CORABOEUF, E.: Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential. *Pflugers Arch.* 308, 91, 1969.
- SANCHEZ GARCIA, P.: Interacciones farmaco-receptor, en: *Farmacología y su Proyección a la Clínica*. Ed. Oteo, 1976.
- SCHALLEK, W.: Quinidine-like activity of theophorin. *J.Pharmacol.* 105, 291, 1952.
- SCHAYER, R. and BANDRY, M.: Colloque international sur l'histamine. *La nouvelle Presse medicale*, 32, 2094, 1972.
- SCHERF, D.: Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc.Soc.Exp.Biol.*, 64, 233, 1947.
- SCHNEIDER, J.A. and SPERELAKIS, N.: Slow Ca^{++} and Na^+ responses induced by isoproterenol and methylxantines in isolated perfused guinea pig hearts exposed to elevated K^+ . *J. Mol. Cell. Cardiol.* 7, 249, 1975.
- SHARPEY-SCHAFER, E.P. and GINSBURG, J.: Humoral agents and venous tone. Effects of catecholamines, 5-hydroxytryptamine, histamine and nitrites. *Lancet*, 2, 1337, 1962.
- SHIGENOBU, K. and SPERELAKIS, N.: Calcium current channels induced by catecholamines in chick embryonic hearts whose fast Na^+ channels are blocked by TTX & elevated K^+ . *Circulation Res.* 31, 932, 1972.
- SHINE, K.I. and LANGER, G.A.: Caffeine effects upon contraction and calcium exchange in rabbit myocardium. *J.Mol.Cell.Cardiol.*

3, 255, 1971.

- STEIMBERG, M.I. and HOLLAND, D.R.: Separate receptors mediating the positive inotropic and chronotropic effect of histamine in guinea pig atria. *Eur.J.Pharmacol.* 34, 95, 1975.
- STEPHENSON, R.P.: A modification of receptor theory. *Brit.J.Pharmac.Chemother.* 11, 379, 1956.
- STEWART, G.A.: The actions of digitalis leaf preparations and of cardiac glycosides on the isolated right ventricle of the guinea pig. *J.Pharm.Pharmacol.* 10, 741, 1958.
- STORSTEIN, O., CALABRESI, M., NIRUS, R.G. and GRAY, F.D.: The effect of histamine on the pulmonary circulation in man. *Yale J.Biol.Med.*, 32, 197, 1959.
- STORSTEIN, O., CUDKOWICZ, L. and ATTWOOD, H.D.: Effect of histamine on the pulmonary circulation in dogs. *Circ.Res.* 7, 360, 1959.
- SURAWICZ, B.: Low and high magnesium concentrations at various calcium levels. *Circ.Res.* 9, 811, 1961.
- TAMARGO, J.: Bases electrofisiológicas de las arritmias ventriculares. En: *Diagnóstico y Tratamiento de las arritmias cardiacas*. Ed. J. Cosin y A. Bayés, Barcelona, 1977.
- TRENDELENBURG, M.: The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 130, 450, 1960.
- TURKER, R.K. and ERCAN, Z.S.: The mechanism of the vasodilator effects of histamine and 4-methylhistamine in the hind-quartets of the cat. *Arzneim-Forsch (Drug res.)* 26, 11, 1976.
- TUTTLE, R.S. and FARAH, A.: The effect of ouabain on the frequency-force relation and on post-stimulation potentiation on isolated atrial and ventricular muscle. *J.Pharm.Exp.Ther.* 135, 142, 1962.

- VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: The classification of antiarrhythmic drugs. Symposium on cardiac arrhythmias. Sodertalje Sweden 1970.
- VELAZQUEZ, B.L. y GARCIA DE JALON, P.D.: Histamina y antihistaminicos. Ed. Cientifico-Médica, Madrid, 1950.
- VERMA, S.C. and McNEILL, J.H.: Cardiac histamine receptors and cyclic AMP. *Life Sciences*, 19, 1797, 1976.
- VYNGAARDEN, J.B. and SEEVERS, M.H.: The toxic effects of antihistaminic drugs. *J.A.M.A.* 145, 277, 1951.
- WEIDMANN, S.: Effects of calcium ions and local anesthetics on electrical properties of Purkinje fibers. *J.Physiol.* 129, 568 1955.
- WEIDMANN, S.: Shortening of the cardiac action potential due to a brief injection of KCl following the onset of activity. *J.Physiol.* 132, 157, 1956.
- WENT, S., VARGA, E., SZUCS, E. and FEHER, O.: Eine analyse der "sympathomimetischen" Wirkung des histamins and isolierten sangetierberasproparoten. *Acta Physiol.Hung.* 5, 121, 1954.
- WILBRANDT, W. and KOLLER, H.: Die calcium-wirkung am froschherzen als funktion des ionengleichgewichts zwischen zellmembran und umgebung, *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* 6, 208, 1948.
- WINBURY, M.M. and ALWORTH, B.L.: Suppression of experimental atrial arrhythmias by several antihistamines. *Arch.Intern.Pharmacodyn.* 122, 318, 1959.
- WINDAUS, A., and VOGT, W.: Synthese des imidarodylethylamina. *Ber. dt. Chem. Ges.*, 40, 3691, 1907.
- WINEGRAD, S. and SHANES, A.M.: Calcium flux and contractility in guinea pig atria. *J.Gen.Physiol.* 45, 371, 1962.
- YONKMAN, F.F., CHESSE, D., MATHIESON, D. and HANSEN, N.: Pharmacodynamic studies of a new antihistamine agent, N-pyridyl-N-benzyl-N-dimethylene diamine ClH. Pyribenzamine ClH. Effects on salivation, nictitang membrane, lachrymation, pupil and blood pressure. *J.Pharmac.Exp.Ther.* 87, 256, 1946.

